

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. März 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/023801 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/12,  
263/20

(74) Anwälte: FORSTMEYER, Dietmar usw.; Boeters &  
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009858

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 2004 (03.09.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 40 485.6 3. September 2003 (03.09.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): MORPHOCHEM AG [DE/DE]; Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie, Gmunder Strasse  
37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBSCHWERLEN,  
Christian [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480  
Durmenach (FR). SPECKLIN, Jean-Luc [FR/FR]; 2,  
rue des Faisans, F-68680 Kembs (FR). SURIVET, Jean,  
Philippe [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300  
Saint-Louis (FR). BAESCHLIN, Daniel, K. [CH/CH]; In  
der Schappe 141, CH-4144 Arlesheim (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

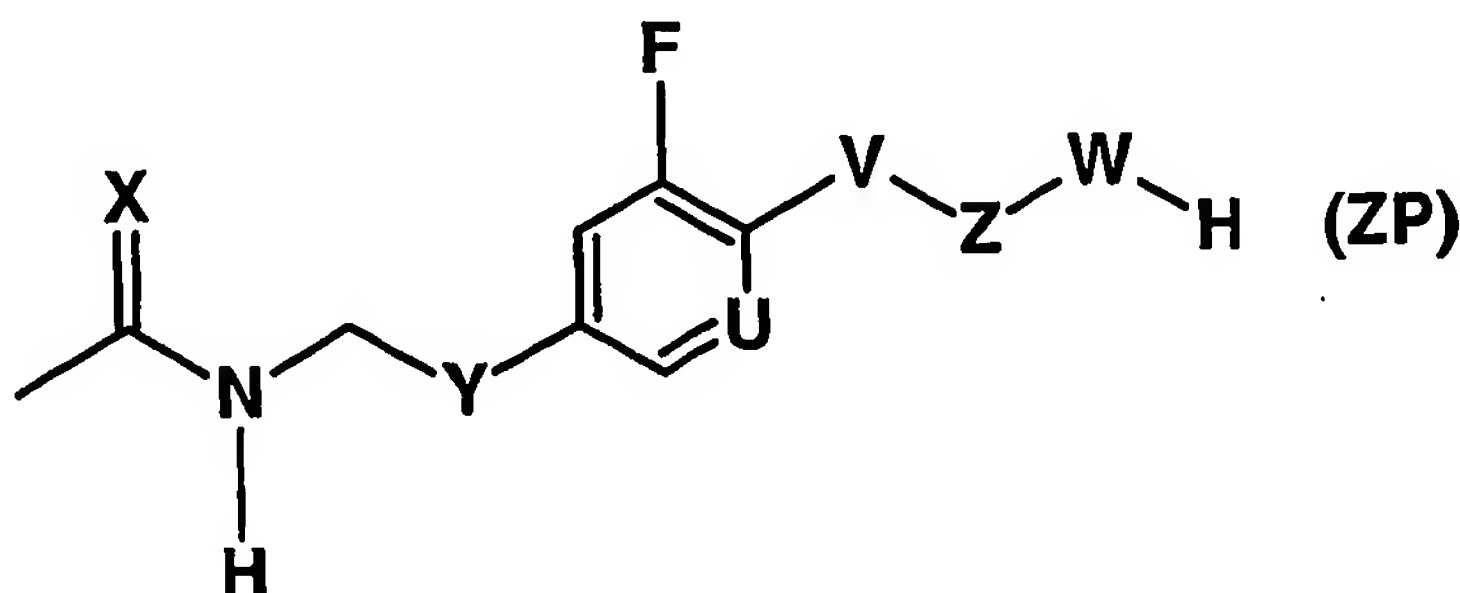
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INTERMEDIATE PRODUCTS FOR PRODUCING OXAZOLIDINONE-QUINOLONE HYBRIDS

(54) Bezeichnung: ZWISCHENPRODUKTE FÜR DIE HERSTELLUNG VON OXAZOLIDINON-CHINOLON HYBRIDEN



(57) Abstract: The invention relates to intermedi-  
ate products (ZP) for a novel and efficient synthe-  
sis of compounds, wherein the pharmacophores of  
quinolone and oxazolidinone are linked together  
by means of a chemically stable linker.

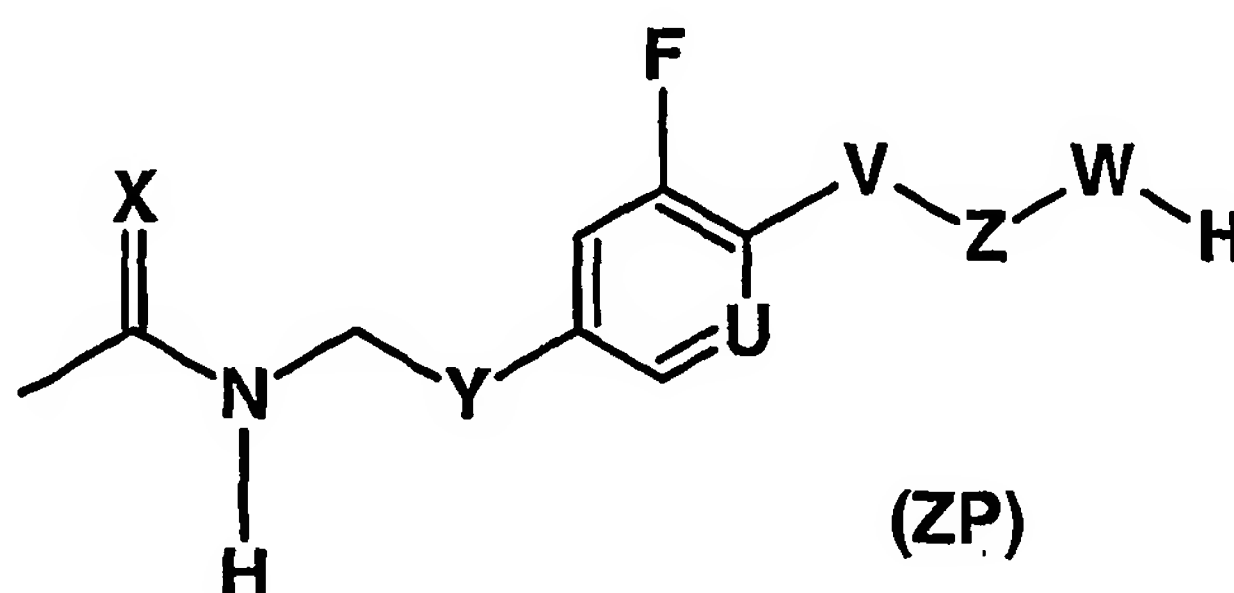
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfin-  
dung beschreibt Zwischenprodukte (ZP) für eine  
neue und effiziente Synthese von Verbindungen,  
bei denen die Pharmakophore von Chinolon und  
Oxazolidinon über einen chemisch stabilen Linker  
miteinander verknüpft sind.

WO 2005/023801 A1

## Zwischenprodukte für die Herstellung von Oxazolidinon-Chinolon Hybriden

Die vorliegende Erfindung beschreibt Zwischenprodukte (ZP) für eine neue und effiziente Synthese von Endprodukten, bei denen die Pharmakophore von Chinolon und Oxazolidinon über einen chemisch stabilen Linker miteinander verknüpft sind. Endprodukte dieser Art sind in WO 03032962 beschrieben und zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit gegenüber menschlichen und tierischen Bakterien aus. Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine neue und effiziente Synthese dieser Zwischenprodukte sowie der Endprodukte

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (ZP)



wobei

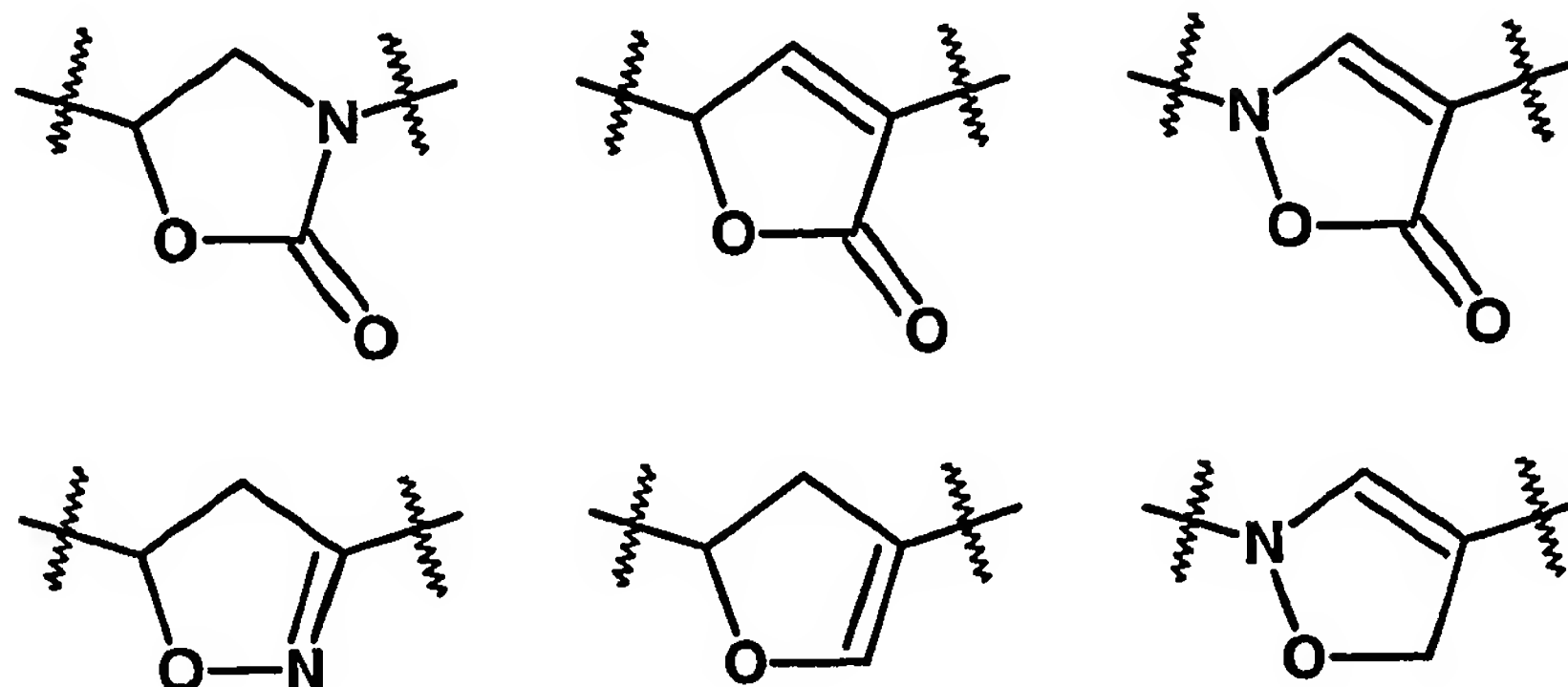
U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist;

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $CR^6R^7$  ist;

W eine Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel  $NR^8$ , eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom ist;

Y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



Z eine gegebenenfalls substituierte Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

die Reste  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind;

$R^8$  ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome,

besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl- oder 2,2-Dimethylbutyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkynyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe (z. B. Heteroalkenyl, Heteroalkynyl), in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln  $R^a-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-Y^a-$ ,

$R^a$ -CO-O- $Y^a$ -,  $R^a$ -CO-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CO- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CO-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -N( $R^b$ )-CO-O- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CO-N( $R^c$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CO-O- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -N( $R^b$ )-C(=NR<sup>d</sup>)-N( $R^c$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -CS- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CS- $Y^a$ -,  $R^a$ -CS-O- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -CS-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CS-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-O- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-N( $R^c$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CS-O- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -S-CO- $Y^a$ -,  $R^a$ -CO-S- $Y^a$ -,  $R^a$ -S-CO-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CO-S- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -S-CO-O- $Y^a$ -,  $R^a$ -O-CO-S- $Y^a$ -,  $R^a$ -S-CO-S- $Y^a$ -,  $R^a$ -S-CS- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -CS-S- $Y^a$ -,  $R^a$ -S-CS-N( $R^b$ )- $Y^a$ -,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-S- $Y^a$ -,  $R^a$ -S-CS-O- $Y^a$ -,  
 $R^a$ -O-CS-S- $Y^a$ -, wobei  $R^a$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllgruppe;  $R^b$  ein  
Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder  
eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllgruppe;  $R^c$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllgruppe;  $R^d$  ein  
Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder  
eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllgruppe und  $Y^a$  eine direkte Bindung, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylen-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylen- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllengruppe  
ist, wobei jede Heteroalkylgruppe mindestens ein  
Kohlenstoffatom enthält und ein oder mehrere Wasserstoffatome  
durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können. Konkrete  
Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy,  
Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxy-  
methyl, Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,  
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methyl-  
aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl, Enol-  
ether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Acetyl,  
Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl.  
Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-,  
Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und  
Alkylnitril-gruppen. Ein Beispiel für eine Heteroalkylengruppe  
ist eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>CH(OH)-.



Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. eine cyclische Gruppe, die eine, zwei oder mehrere Doppelbindungen aufweist, wie eine Cycloalkenylgruppe) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) aufweist, die 3 bis 14 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringkohlenstoffatome enthalten. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ringkohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-,

Tetrahydrofuryl- oder 2-Pyrazolinyll-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinyllcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, welche 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthalten und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl-, Alkylheterocycloalkenyl-, Alkenylheterocycloalkyl-, Alkinyllheterocycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heteroalkylheterocycloalkyl- und Heteroalkylheterocycloalkenyl-, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, und 6 bis 14 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6)

Ringkohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, und 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- als auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylarylcycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthalin, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält



eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkyl-gruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocyclo-alkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Ringkohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinyllheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyll-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroaryl-

heteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinylnyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkynyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Heteroalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> Heterocycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> Heteroaryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> Aralkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verbindungen können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des

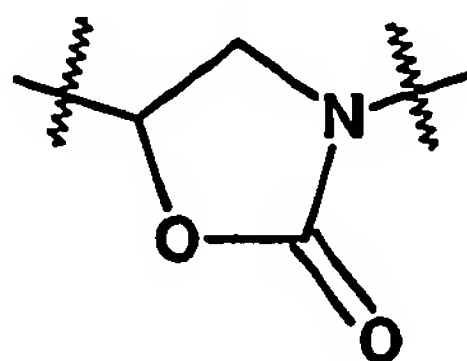
weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der beschriebenen Verbindungen umfasst.

Bevorzugt ist U eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind  $R^6$  und  $R^7$  Wasserstoffatome.

Weiter bevorzugt ist V ein Sauerstoffatom.

Des weiteren bevorzugt weist Y die folgende Formel auf:



Weiter bevorzugt ist W ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel  $NR^8$ , eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Heteroarylen- oder Heteroaralkylengruppe, wobei das an die Gruppe W gebundene H-Atom vorzugsweise an ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder ein Stickstoffatom gebunden ist.

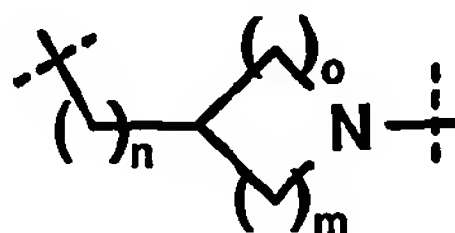
Weiter bevorzugt ist W eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe, die einen Ring mit 4, 5, 6 oder 7 Ringatomen enthält; insbesondere ist W durch eine OH-Gruppe substituiert.

Wiederum bevorzugt ist Z eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-4}$  Alkylengruppe.

Insbesondere bevorzugt ist Z eine  $CH_2$  oder eine  $CH_2CH_2$  Gruppe.

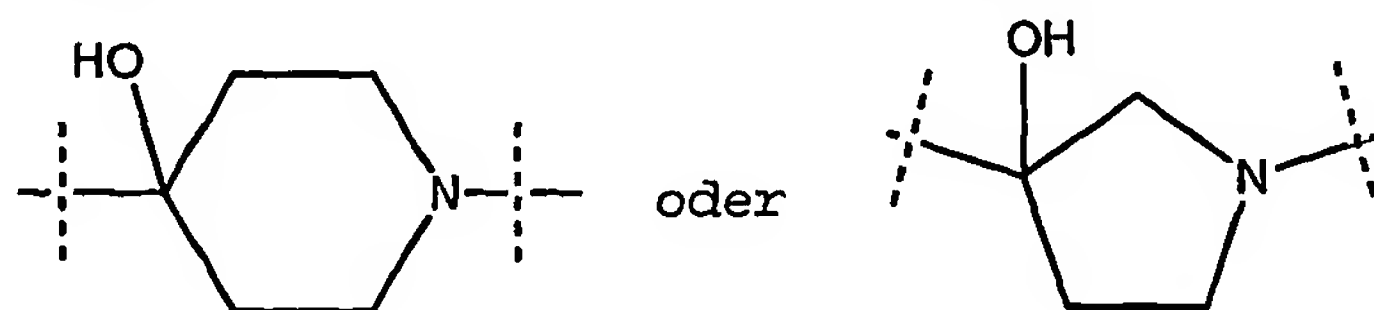
Weiter bevorzugt ist W eine Piperidinyll- oder eine Pyrrolidinyllgruppe, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch eine OH,  $\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{OSO}_3\text{H}$  oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}_3\text{H}_2$  oder  $\text{COOH}$  Gruppe trägt (insbesondere eine OH-Gruppe), substituiert sein können.

Besonders bevorzugt sind Z-W zusammen eine Gruppe der Formel:

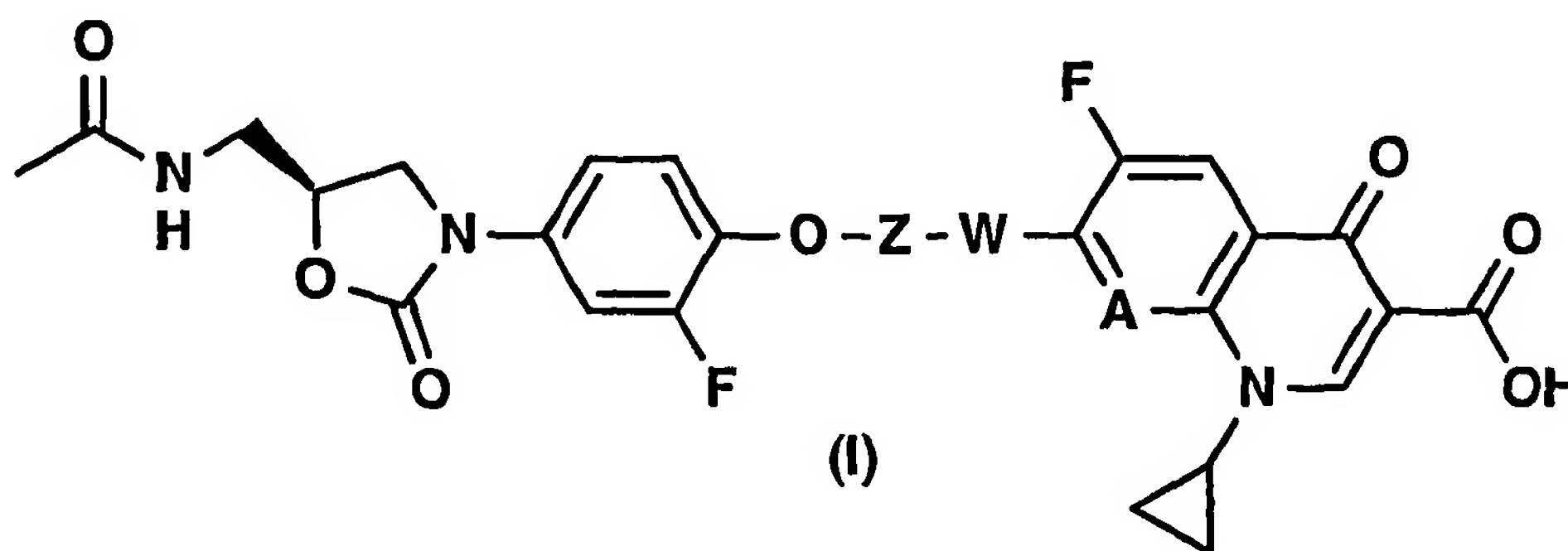


wobei n gleich 1 oder 2, m gleich 1 oder 2 und o gleich 1 oder 2 ist wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine OH,  $\text{OPO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{OSO}_3\text{H}$  oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}_3\text{H}_2$  oder  $\text{COOH}$  Gruppe trägt, substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt weist W die folgende Struktur auf:



Verbindungen der Formel (ZP) können bei der Synthese von Verbindungen der Formel (I)

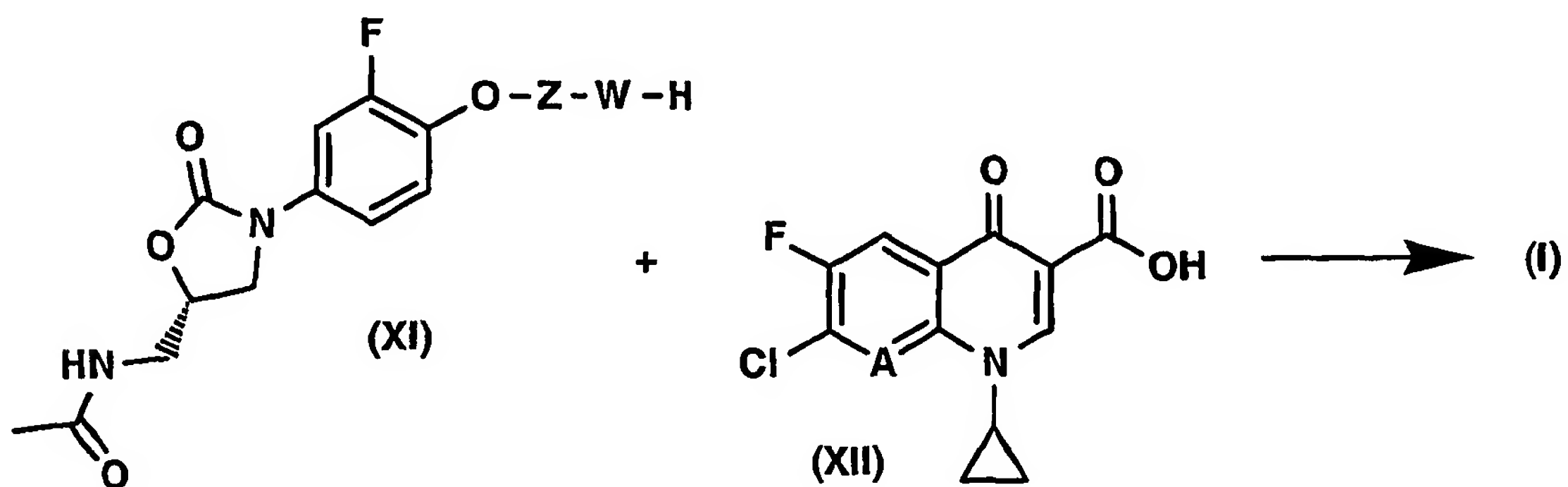


verwendet werden,

wobei Z eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-4</sub> Alkylengruppe, A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe und W eine

gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe ist, welche mindestens ein Stickstoffatom enthält und wobei der Chinolinrest an dieses Stickstoffatom gebunden ist.

Verbindungen der Formel (I) können wie folgt hergestellt werden:

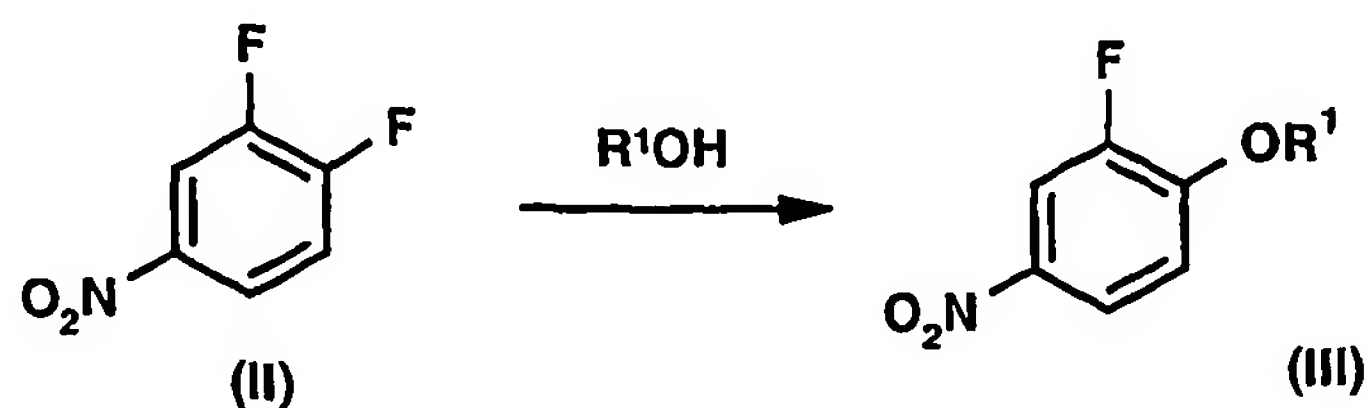


wobei Verbindung (XI) eine Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung ist und Verbindung (XII) bevorzugt in Form eines Bor-Komplexes (z.B. als Bordiacetat-Komplex) eingesetzt wird.

Die bevorzugten Reaktionsbedingungen für diesen Schritt sind: N-Methylpyrrolidon, Trimethylsilylchlorid, Hünig Base oder  $K_2CO_3$ ,  $80^\circ C$ .

Erfindungsgemäße Verbindungen können z.B. über folgenden Syntheseweg hergestellt werden:

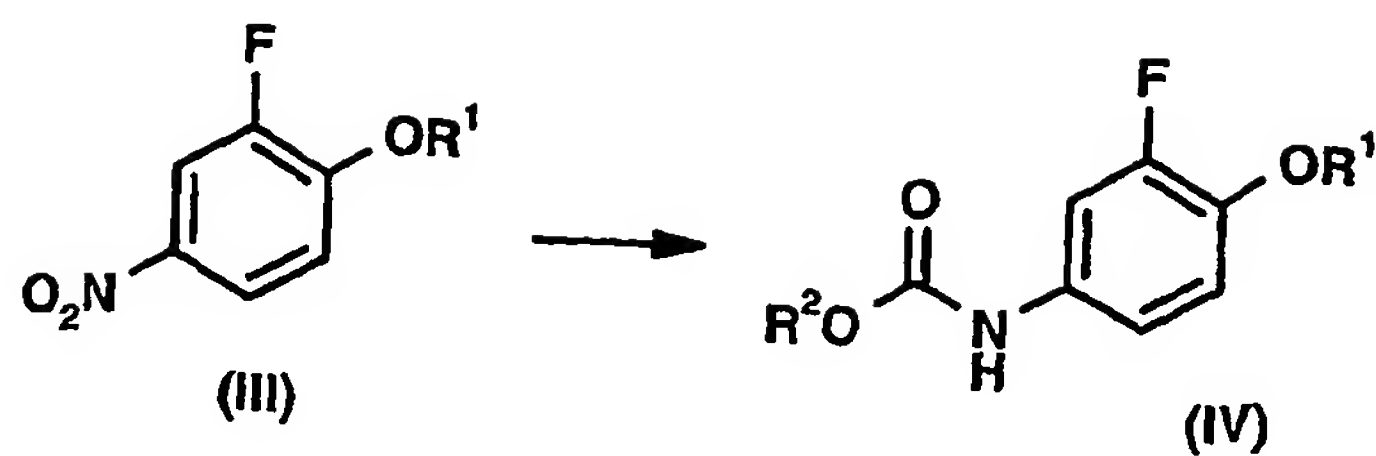
Stufe 1:



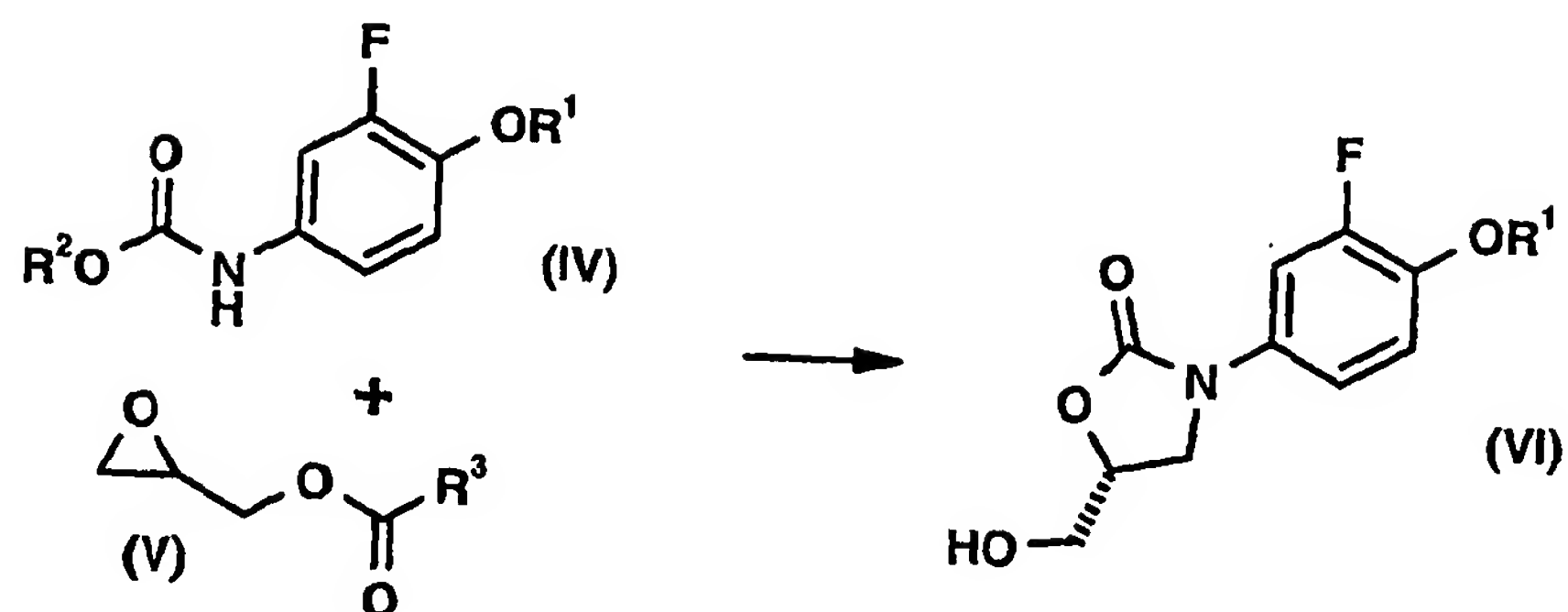
Stufe 2:



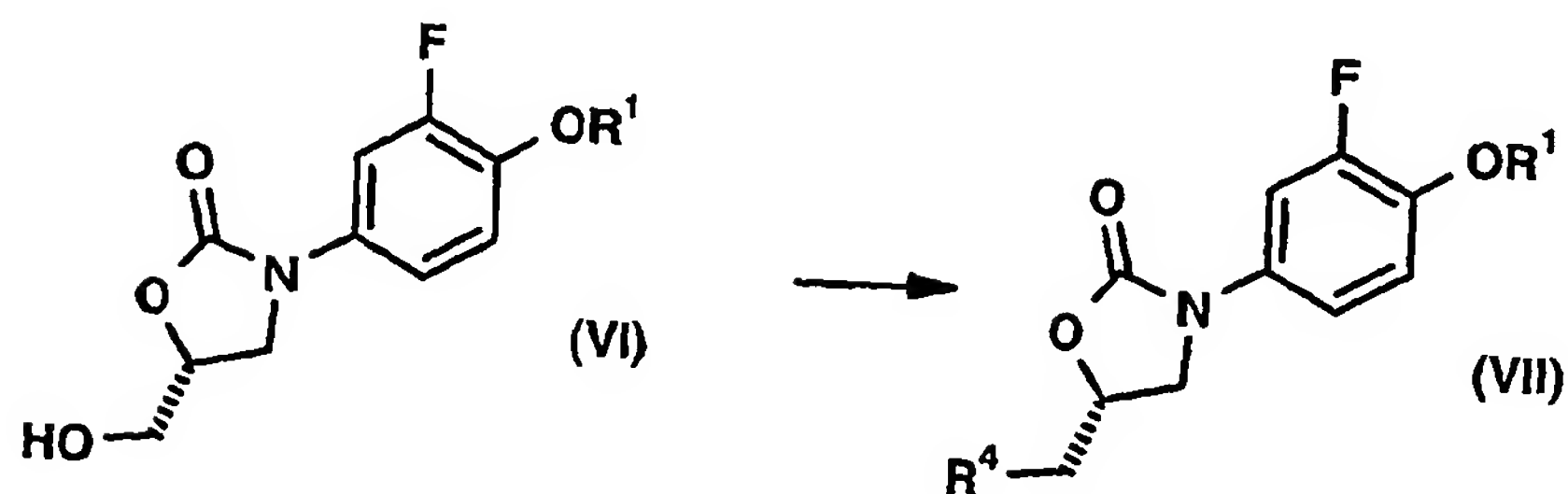
13



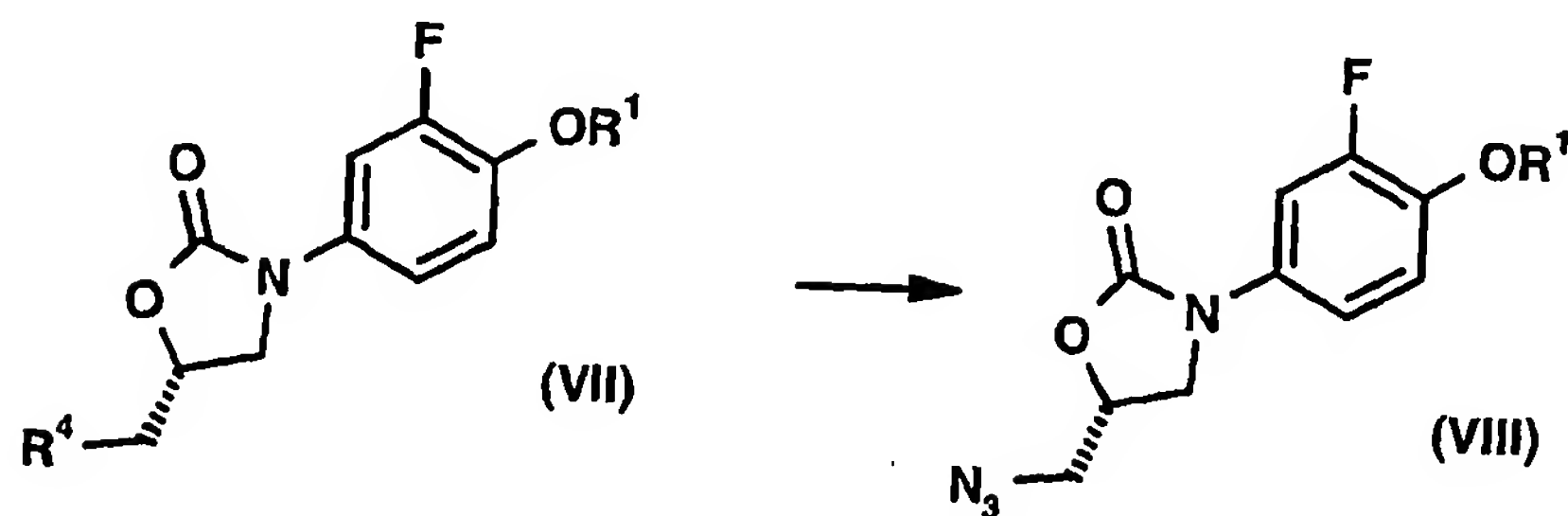
Stufe 3:



Stufe 4:

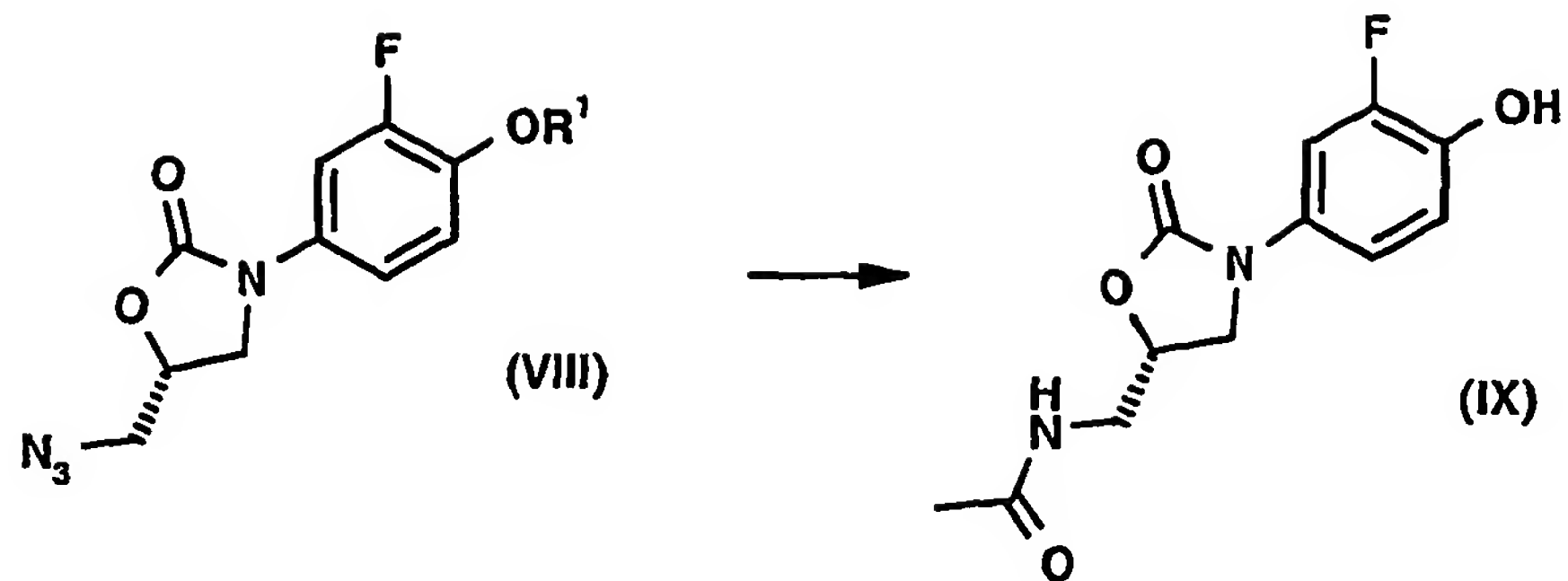


Stufe 5:

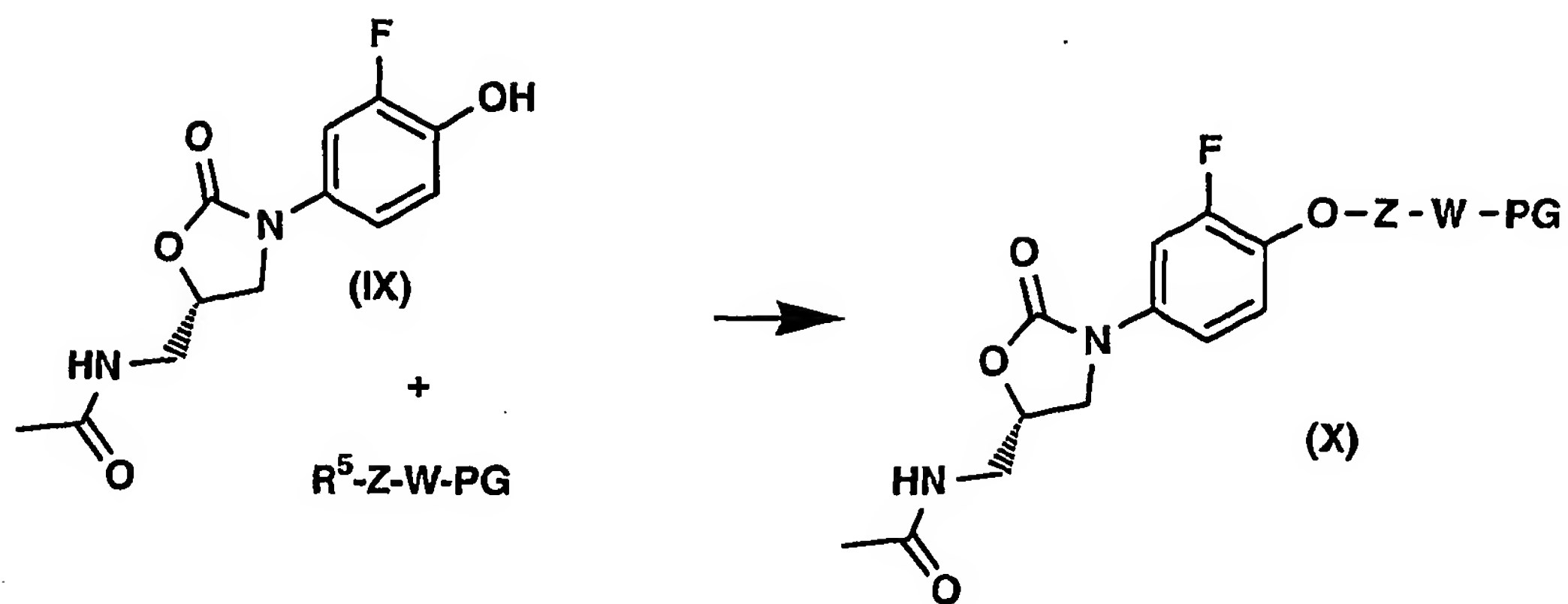


Stufe 6:

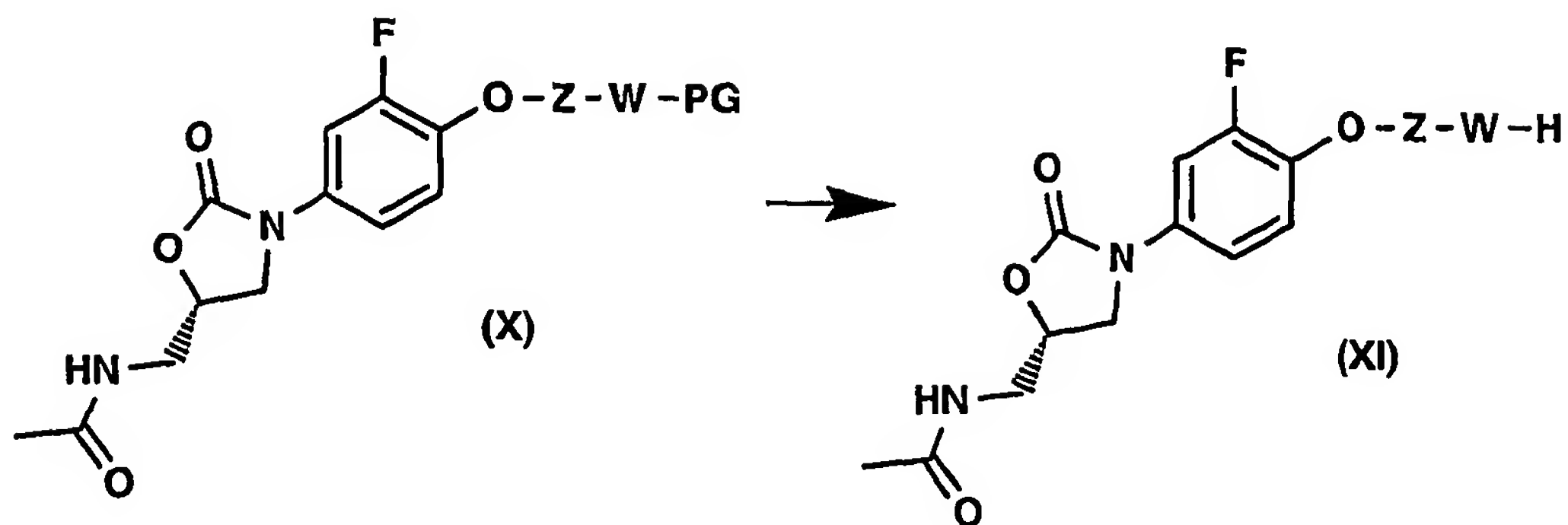
14



Stufe 7:



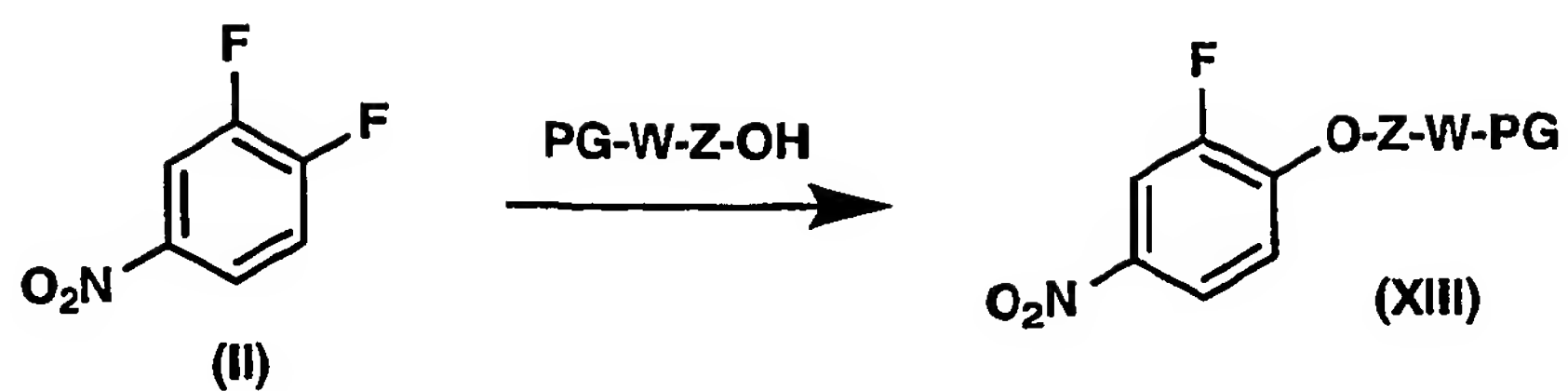
Stufe 8:



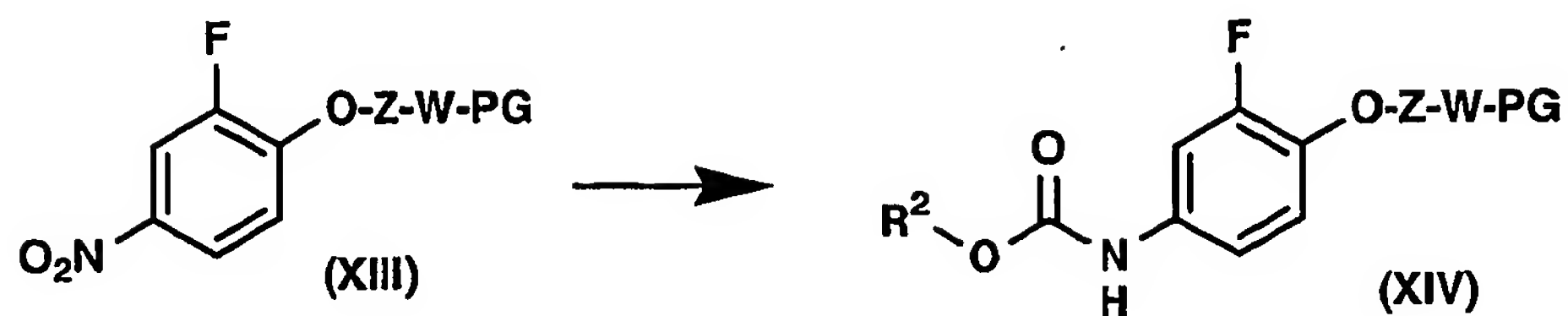
Alternativ können Verbindungen der Formel (ZP) bzw. (XI) durch folgenden Syntheseweg hergestellt werden:

Stufe 1:

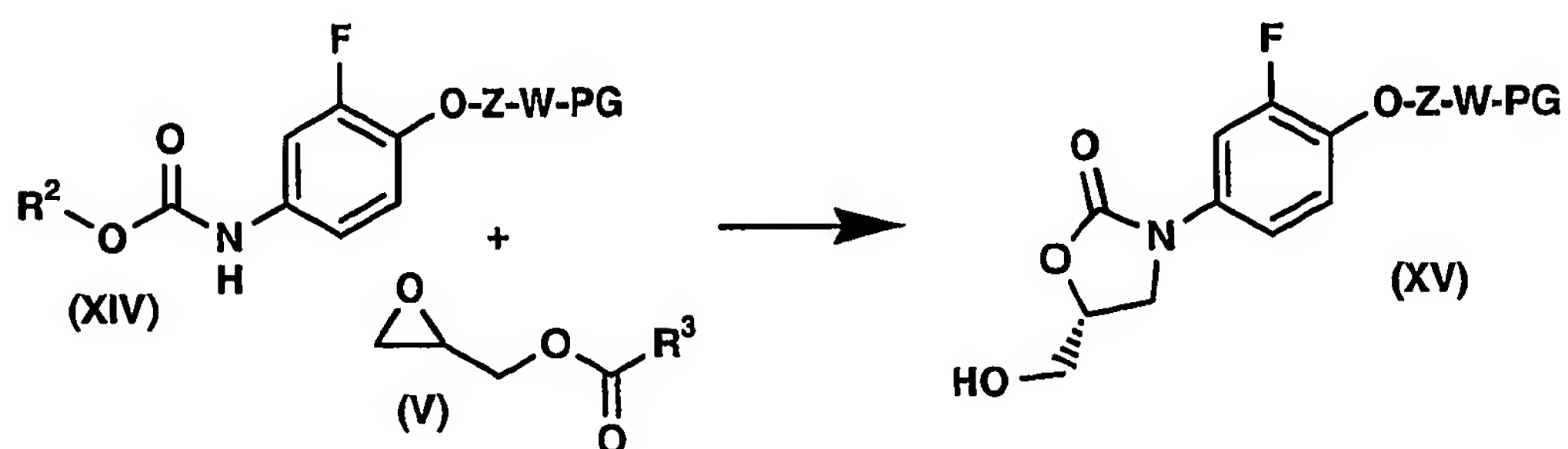
15



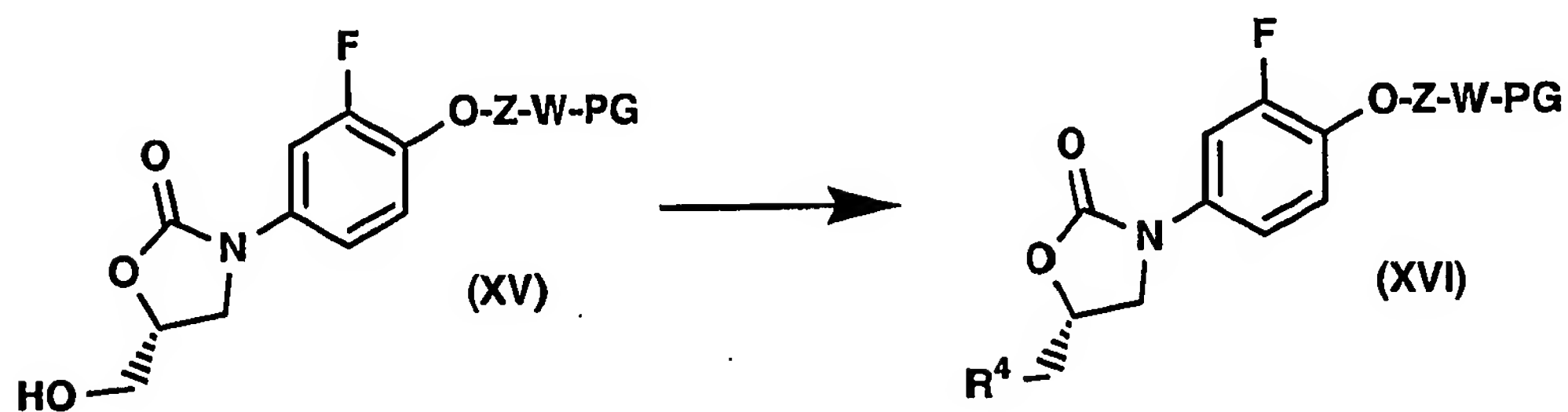
Stufe 2:



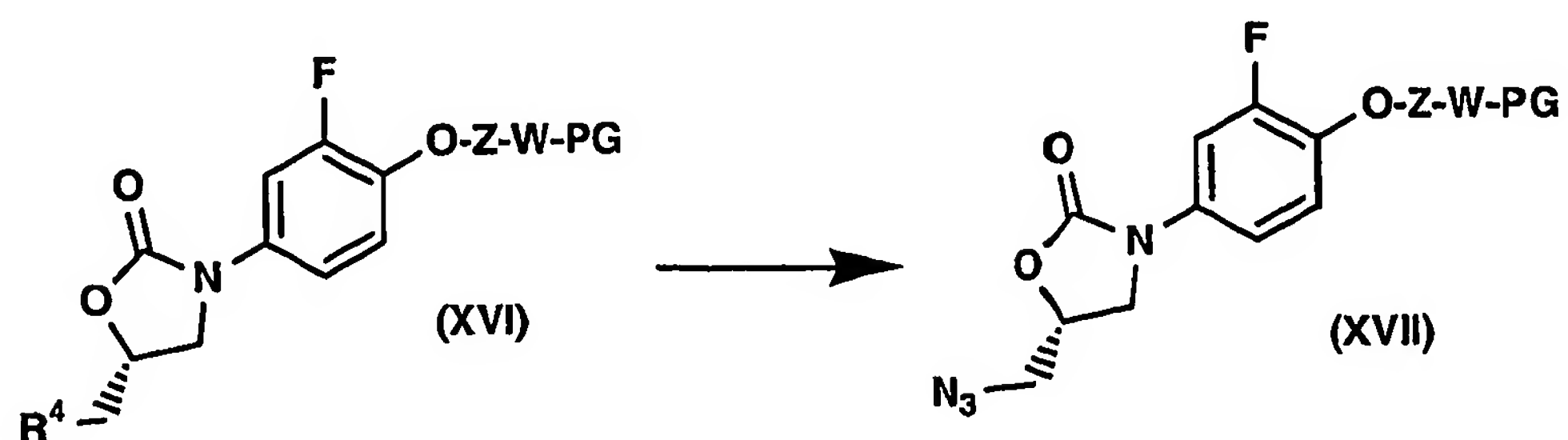
Stufe 3:



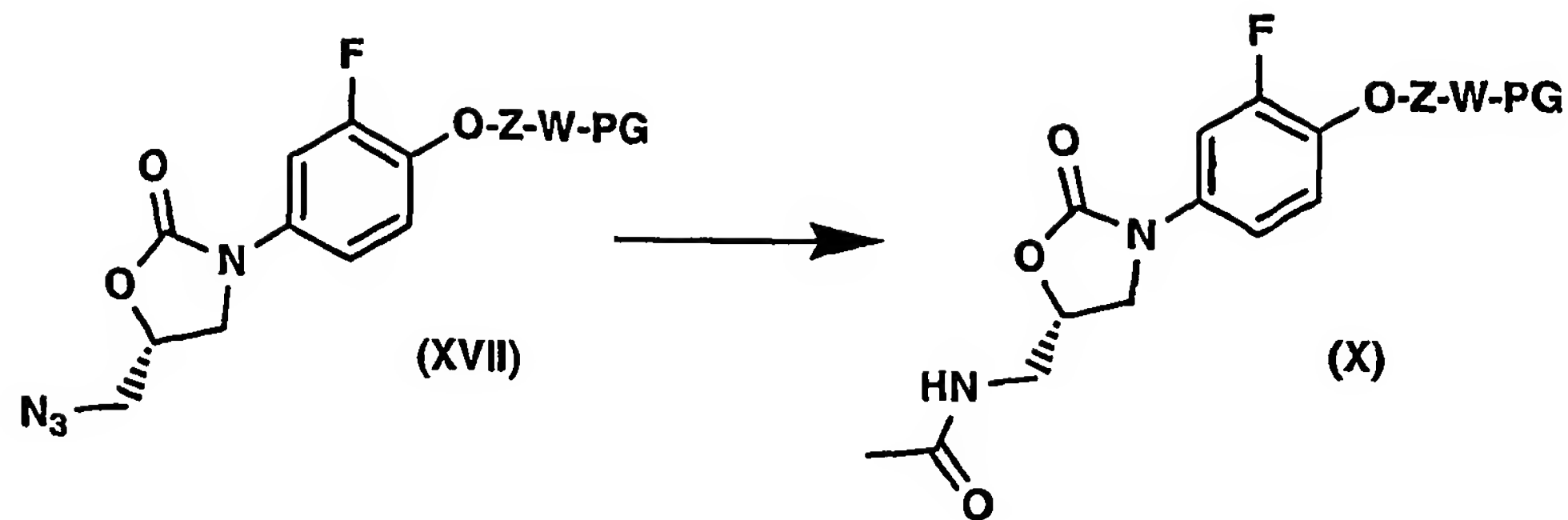
Stufe 4:



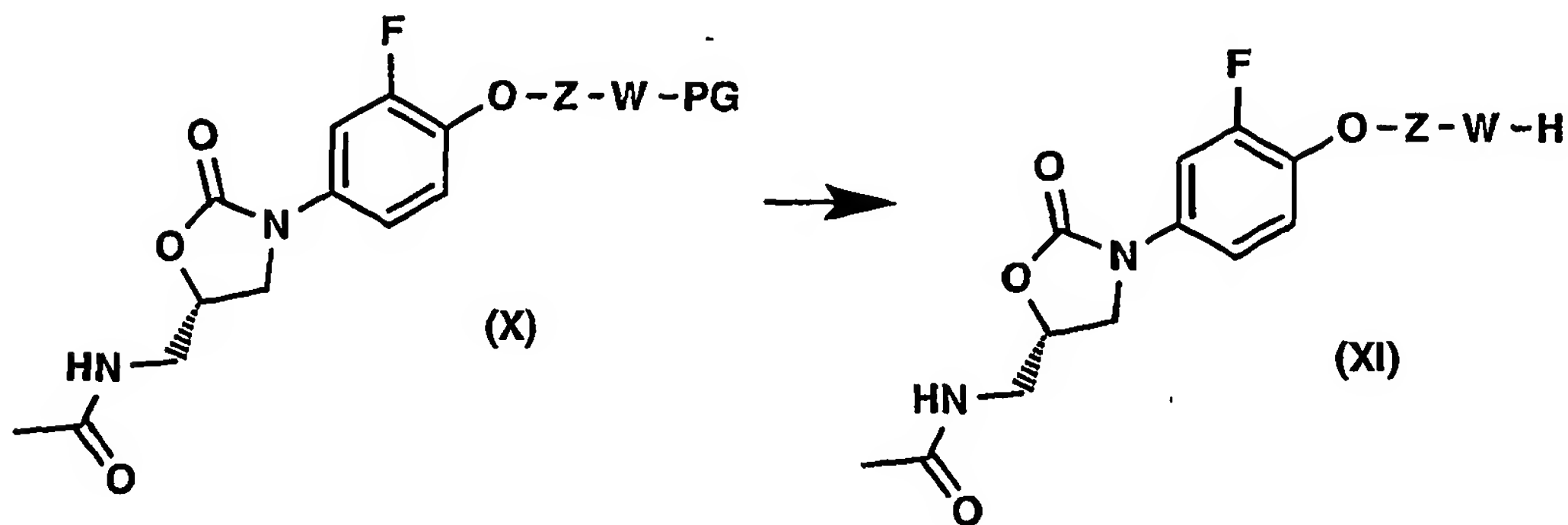
Stufe 5:



Stufe 6:



Stufe 7:



Wenn bei diesem Syntheseweg als Schutzgruppe PG die Cbz-Schutzgruppe gewählt wird, entfällt Stufe 7, da dann bei Stufe 6 direkt Verbindung (XI) entsteht.

Dabei sind:

PG eine an sich übliche Schutzgruppe für Amine; insbesondere eine Benzyloxycarbonyl- (Cbz-) Gruppe;

R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls substituierte Benzyl- (z. B. p-Methoxybenzyl) oder Allylgruppe;

R<sup>2</sup> eine C<sub>1-4</sub> Alkyl, eine Allyl oder eine Benzylgruppe;

R<sup>3</sup> eine C<sub>1-4</sub> Alkylgruppe;

R<sup>4</sup> eine Mesyloxy-, Tosyloxy-, Triflyloxy- oder Taxyloxygruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Iodat und

R<sup>5</sup> eine Mesyloxy-, Tosyloxy-, Triflyloxy- oder Taxyloxygruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Iodat.

Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und z. B. in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 sowie in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999 beschrieben. Gängige Aminoschutzgruppen sind z. B. *t*-Butyloxycarbonyl- (Boc), Benzyloxycarbonyl- (Cbz, Z), Benzyl- (Bn), Benzoyl- (Bz), Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc), Allyloxycarbonyl- (Alloc), Trichlorethyloxycarbonyl- (Troc), Acetyl- oder Trifluoracetylgruppen.

Wiederum bevorzugt ist  $R^1$  eine Benzylgruppe.

Des weiteren bevorzugt ist  $R^2$  eine Benzylgruppe.

Weiter bevorzugt ist  $R^3$  eine *n*-Propylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist  $R^4$  eine Mesyloxygruppe.

Des weiteren bevorzugt ist  $R^5$  eine Mesyloxygruppe.

Bevorzugte Reaktionsbedingungen für den ersten Syntheseweg sind:

Für Stufe 1:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Kaliumhydroxid, Raumtemperatur;

Für Stufe 2: Wasserstoff/Pt/C; anschliessend Cbz-Cl,  $\text{NaHCO}_3$ ,  
Aceton/Wasser; beides bei Raumtemperatur;

Für Stufe 3: (R)-Glycidylbutyrat (V), *n* BuLi,  $-60^\circ\text{C}$  bzw. LDA,  
 $-15^\circ\text{C}$ ;

Für Stufe 4: Methylsulfonylchlorid, Triethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

Für Stufe 5:  $\text{NaN}_3$  in DMF, katalytische Mengen  $\text{Bu}_4\text{NI}$ ,  $90^\circ\text{C}$ ;

Für Stufe 6: Wasserstoff/ $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , THF, MeOH; anschliessend AcOH,  
 $\text{Ac}_2\text{O}$ ; beides bei Raumtemperatur;

Für Stufe 7: Dimethylformamid (DMF), Natriumhydrid,  $70^\circ\text{C}$ ;

Für Stufe 8:  $\text{H}_2$ / $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , THF, Methanol, Raumtemperatur;



Bevorzugte Reaktionsbedingungen für den zweiten Syntheseweg sind:

Für Stufe 1: Mitsunobu Reaktion oder Base (z.B. NaH), DMF,  
Tosylat von PG-W-Z-OH;

Für Stufe 2: Wasserstoff/Pt/C; anschliessend Cbz-Cl, NaHCO<sub>3</sub>,  
Aceton/Wasser; beides bei Raumtemperatur oder Sn,  
HCl;

Für Stufe 3: (R)-Glycidylbutyrat (V), n BuLi, -60°C bzw. LDA,  
-15°C;

Für Stufe 4: Methylsulfonylchlorid, Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

Für Stufe 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, katalytische Mengen Bu<sub>4</sub>NI, 90°C;

Für Stufe 6: Wasserstoff/Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH; anschliessend AcOH,  
Ac<sub>2</sub>O; beides bei Raumtemperatur;

In den folgenden Beispielen wird die Synthese von Verbindungen der Formel (ZP) sowie deren Verwendung zur Synthese von Verbindungen der Formel (I) beschrieben.

### Beispiele

#### Beispiel 1:

7-(4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure:

Stufe 1: (4-Benzoyloxy-3-fluorphenyl)-carbaminsäurebenzylester:

Eine Mischung aus 34.9g 1-Benzoyloxy-2-fluor-4-nitrobenzol (WO03064413) (MW:247.28, 141mmol) und 340mg Platin (5% auf Aktivkohle) in 350ml Essigester wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT und Normaldruck gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC verfolgt und die Reaktion war nach 20h beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockene einrotiert. Der ölige Rückstand wurde in 500ml Aceton gelöst und mit 250ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 17.5g Natriumhydrogencarbonat (MW: 84.01, 208mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf 5°C gekühlt und 26.08g Benzylchloroformiat (MW:170.59, 152mmol) zugetropft. Die Mischung wurde anschliessend 2h bei RT gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC (Hexan/Essigester 3:1) verfolgt. Das Aceton wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 500ml Wasser versetzt, und der Feststoff abfiltriert. Die Kristalle wurden mit 500ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 48.05g, 95.8%. MS: 352.5 (M+H)<sup>+</sup>, 350.8, (M-H)<sup>-</sup>.

Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Stufe 2: (5R)-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on:

Eine gerührte Lösung von 17.5g (4-Benzyloxy-3-fluorphenyl)-carbaminsäurebenzylester (MW: 351.38, 50mmol) in 30ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit einem Trockeneis/ Aceton-Bad auf -78°C gekühlt. 22.8ml einer 2.3M n-Butyllithium Lösung in n-Hexan (52.5mmol) wurden zugetropft und die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 15 min gerührt. 7.92g R(-)-Glycidylbutyrat (MW: 144.17, 60mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mittels HPLC verfolgt, anschließend mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gequenched und mit 100ml Essigester verdünnt. Die organische Phase wurde mit 200ml Wasser und 200ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus 200ml Essigester/Hexan (1/1) kristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde aus 150ml Essigester/Dichlormethan (9/1) rekristallisiert. Die farblosen Kristalle wurden gesammelt und getrocknet. Ausbeute: 10.4g, 65.5%. MS: 318.1 (M+H)<sup>+</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>.

Stufe 3: (5S)-5-Azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)-oxazolidin-2-on:

Eine Mischung aus 10g (5R)-3-(4-Benzyloxy-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (MW: 317.32, 31.51mmol) und 4.78g Triethylamin (MW: 101.19, 47.26mmol) in 300ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei 10°C mit 4.32g Methansulfonylchlorid (MW: 114.55, 37.82mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 1h gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC (Essigester/Hexan 1/1) verfolgt. Die Reaktion wurde mit 100ml Wasser gequenched und die organische Phase mit 100ml

gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in 100ml Dimethylformamid gelöst und 5.12g Natriumazid (MW: 65.01, 78.7mmol) und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Die Suspension wurde bei 90°C über Nacht gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC verfolgt. Das Dimethylformamid wurde unter vermindertem Druck abrotiert, der Rückstand in 200ml Dichlormethan gelöst und die organische Phase nacheinander mit 100ml Wasser und 100ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Dichlormethanlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde aus 150ml Essigester/Hexan 1/1 kristallisiert. Ausbeute: 10.4g, 97%. MS: 343.1 (M+H)<sup>+</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>.

Stufe 4: N-[(5S)-{3-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid:

Eine Suspension von 10.4g (5S)-5-Azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)oxazolidin-2-on (MW: 342.33, 30.38mmol) und 1.5g Palladium (10% auf Aktivkohle) in 400ml einer 1:1 Methanol:Essigester Mischung wurde bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre für zwei Tage gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 100ml Essigsäure gelöst und mit 3.72g Essigsäureanhydrid (MW: 102.09, 36.45mmol) versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand aus einer 1:1 Essigester:Hexane Mischung rekristallisiert. Ausbeute: 6.76g, 83%. MS: 269.4 (M+H)<sup>+</sup>, 267.3, (M-H)<sup>-</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Stufe 5: 4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester:

Eine Suspension von 22.72g 1-Oxa-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäurebenzylester (WO9803507) (MW: 247.29, 92mmol), 21.45g N-[(5S)-{3-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid (MW: 268.246, 80mmol) und 16.58g Kaliumcarbonat (MW: 138.20, 120mmol) in 150ml Dimethylformamid wurde bei 100°C für 7h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Dichlormethan/Methanol 9:1) verfolgt. Das Dimethylformamid wurde unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand in 600ml einer 9:1 Mischung von Dichloromethan:Methanol gelöst. Die organische Phase wurde mit 400ml Wasser und 400ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat mit 250ml Essigester verdünnt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck auf ein Endvolumen von 400ml eingengt. Die Mischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Kristalle wurden anschliessend filtriert und nacheinander mit 150ml Essigester und 100ml Pentan gewaschen. Ausbeute: 31.65g, 76.7%. MS: 516.8 (M+H)<sup>+</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>.

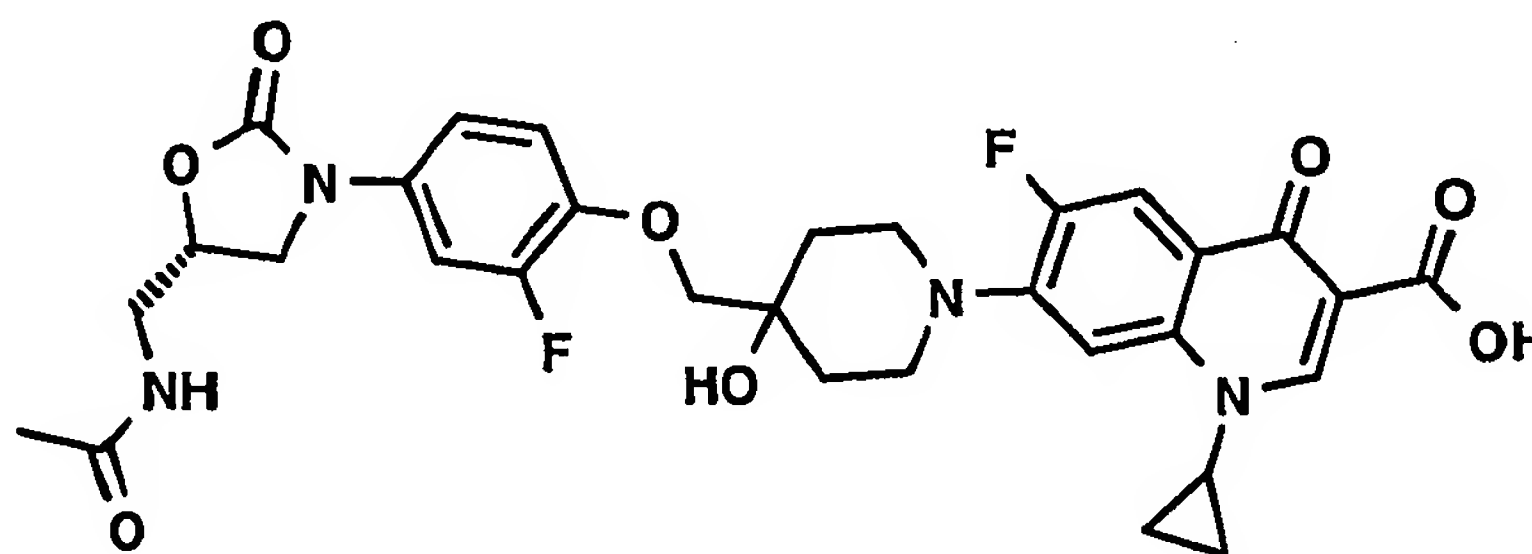
Stufe 6: N-[(5S)-3[3-Fluor-4-(4-hydroxypiperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid:

Eine Suspension von 31g 4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (MW: 515.54 60.13mmol) und 2.5 g Palladium (10% auf Aktivkohle) in 310ml Methanol und 150ml Essigester wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre für 4h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Essigester) verfolgt. Die Suspension wurde mit 300ml Methanol verdünnt, auf 40°C erwärmt, und der Katalysator über ein Glasfaser Filterpapier abfiltriert. Das Filtrat wurde auf 150ml eingengt, mit 300ml Essigester verdünnt und wiederum auf 200ml



eingeeengt. 200ml Diethylether wurden zugegeben und die Suspension unter Rühren auf 0°C gekühlt. Der Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Ausbeute: 21.6g, 94.3%. MS: 382.6 (M+H)<sup>+</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>.

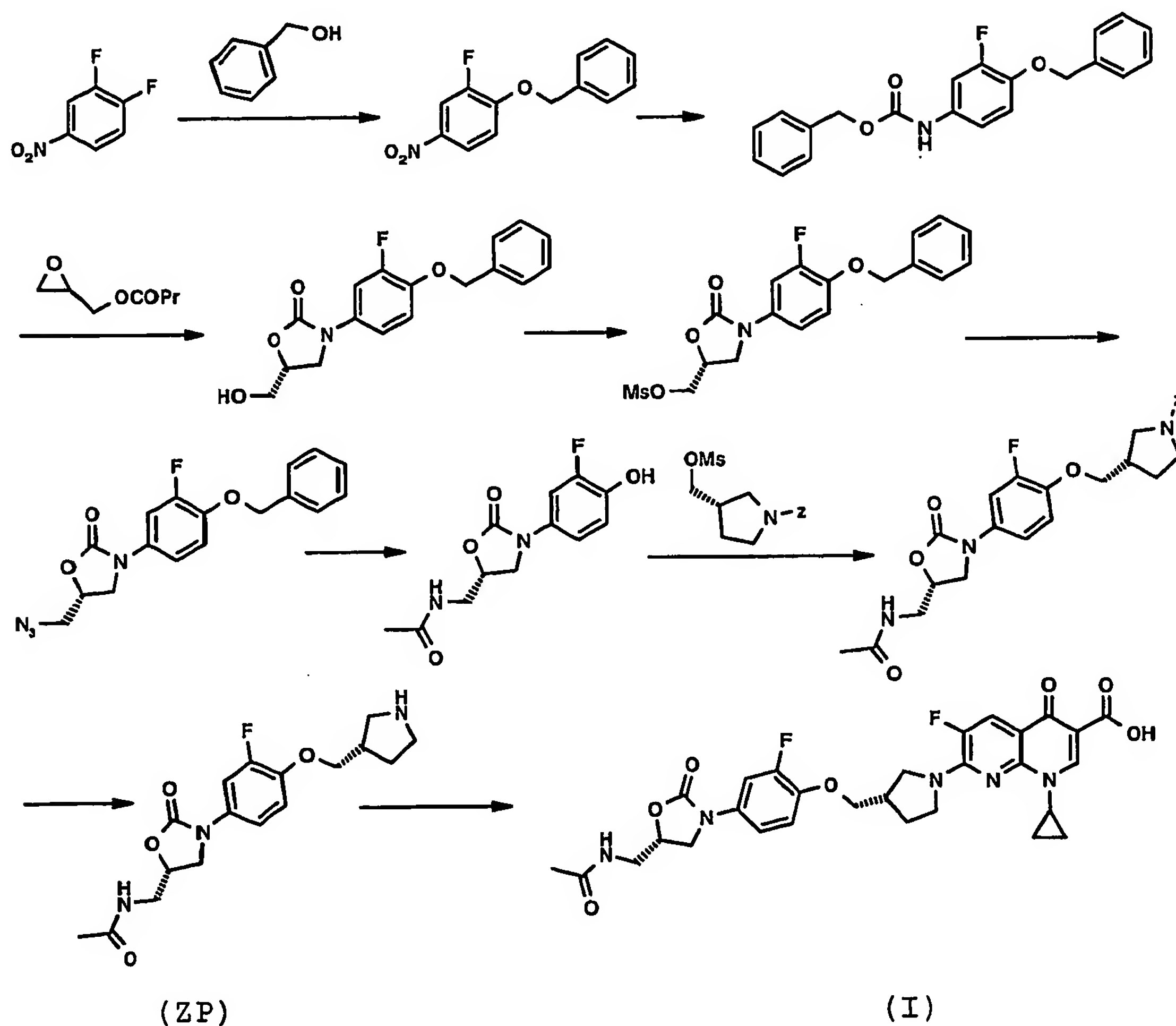
Stufe 7: 7-(4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure



Eine Lösung von 60g N-[(5S)-3-[3-Fluor-4-(4-hydroxypiperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, MW: 381.40 0.157 mol) und 26.87ml Ethyl-diisopropylamin (MW: 129.25, 0.157 mol) in 300ml N-Methylpyrrolidin-2-on wurde mit 67.81g 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Bordiacetat-Komplex (MW:410.57, 0.165 mol) versetzt und die Mischung 5h bei 80°C gerührt. Das N-Methylpyrrolidin-2-on wurde unter vermindertem Druck einrotiert und der Rückstand in 300ml Methanol gelöst. Trockener Chlorwasserstoff wurde für 30 min bei 10°C durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde bei RT gerührt, wobei ein gelber Feststoff ausgefallen ist. Die Umwandlung des Borkomplexes in die freie Säure wurde mittels HPLC verfolgt. Die Mischung wurde mit 300ml Essigester (Ethylacetat) verdünnt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 100ml Essigester/Methanol (8/2) und 100ml Essigester gewaschen. Der gelbe Feststoff wurde getrocknet, wobei 86.4g eines gelben Feststoffes zurückblieben. Der Feststoff wurde in 200ml

Dimethylsulfoxid bei 40°C gelöst und die gelbe Lösung unter Rühren in 1000ml Wasser gegeben. Der gelbe Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 73g, 74.5%. MS: 627.8 (M+H)<sup>+</sup>, 625.8 (M+H)<sup>-</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

### Beispiel 2:



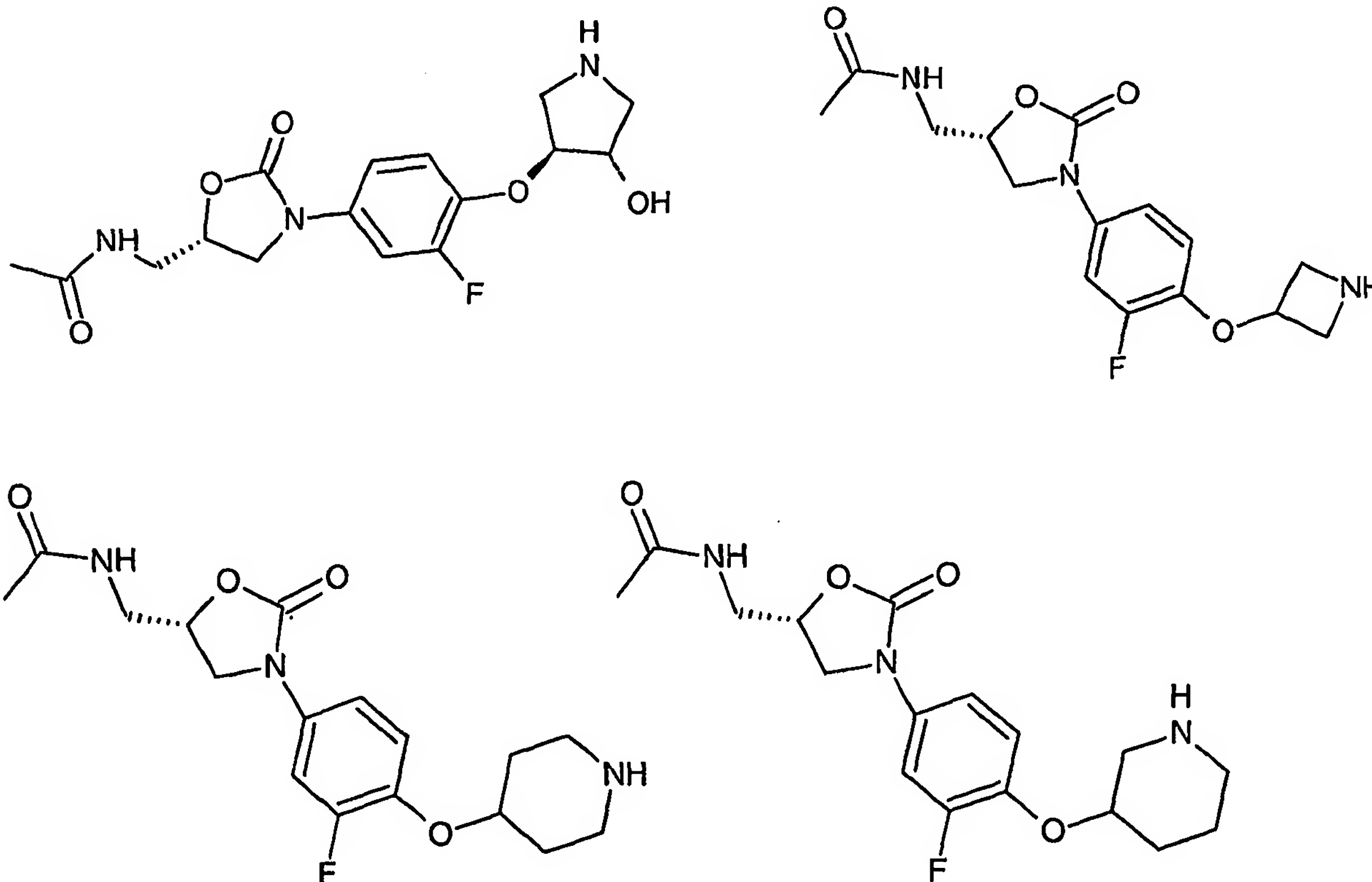
### Reaktionsbedingungen:

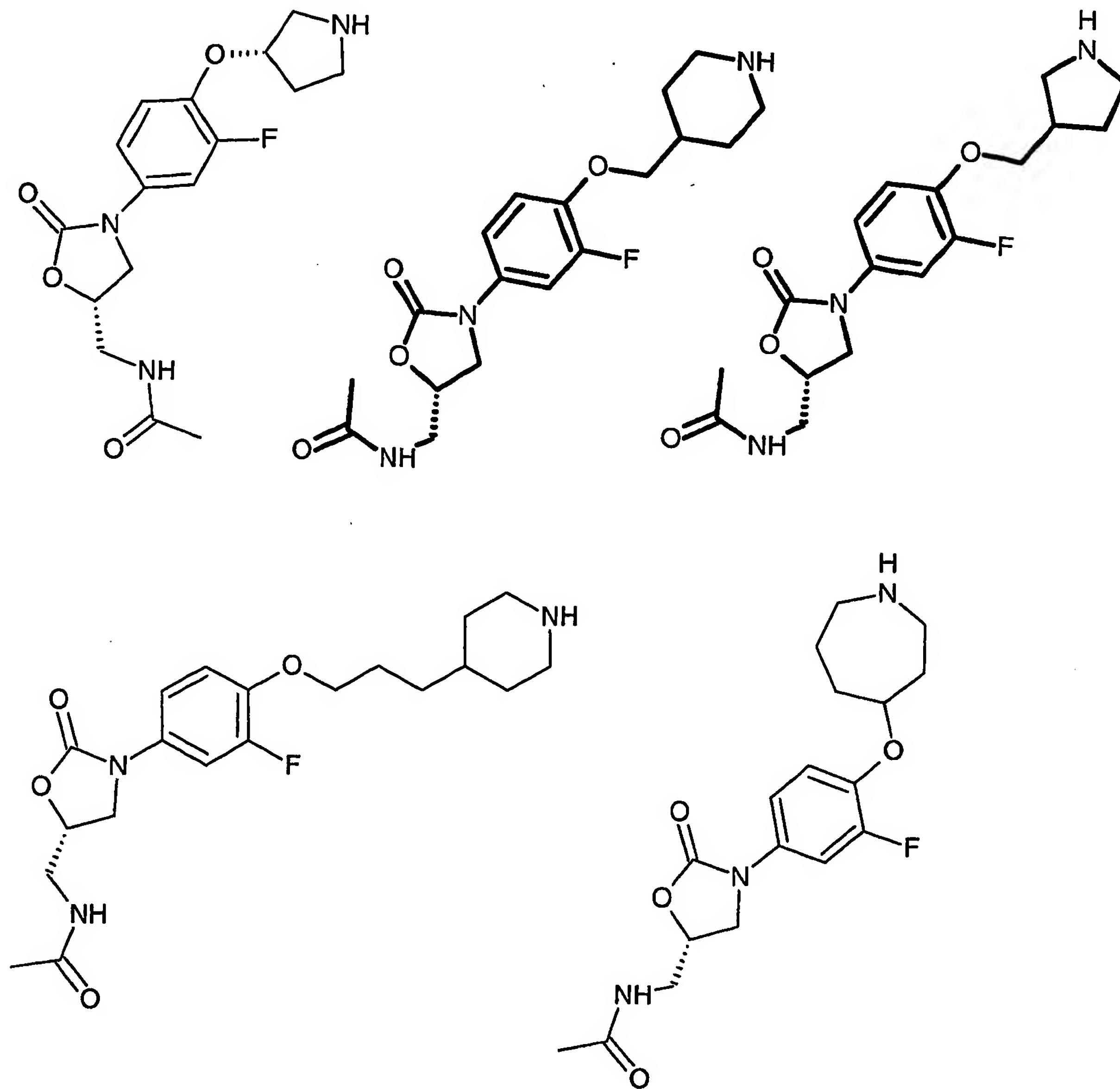
Stufe 1: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KOH (50%), 3h, RT; 97%. Stufe 2: H<sub>2</sub>, Pt/C, 20h, RT; anschliessend Cbz-Cl, Aceton/Wasser, NaHCO<sub>3</sub>, 12h, RT, 98%. Stufe 3: n BuLi, -60°C, 24h, 80%. Stufe 4: MsCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 100%. Stufe 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, 90°C, kat. Bu<sub>4</sub>NI, 5h, 90%. Stufe 6: H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH, 24h, anschliessend AcOH, Ac<sub>2</sub>O, RT, 2h, 70%. Stufe 7: DMF, NaH, 70°C, 12h, 75%. Stufe 8: H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>,

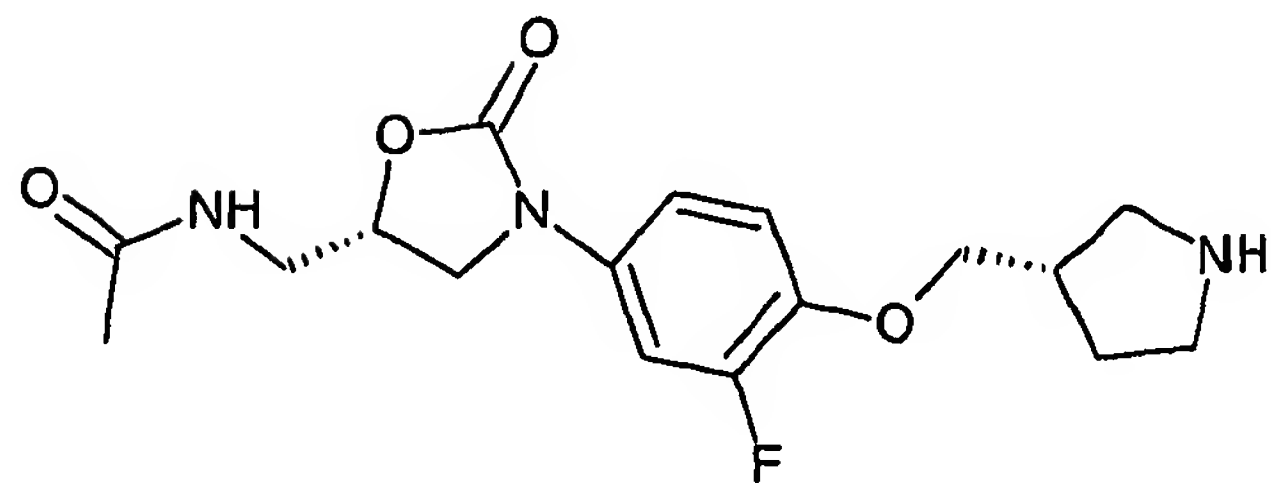
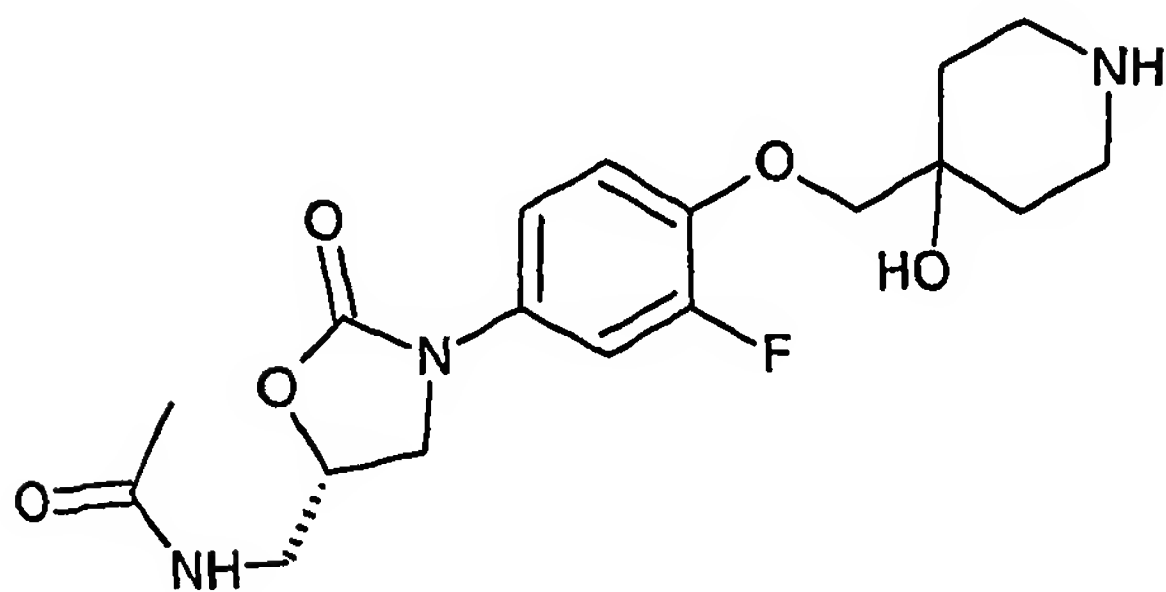
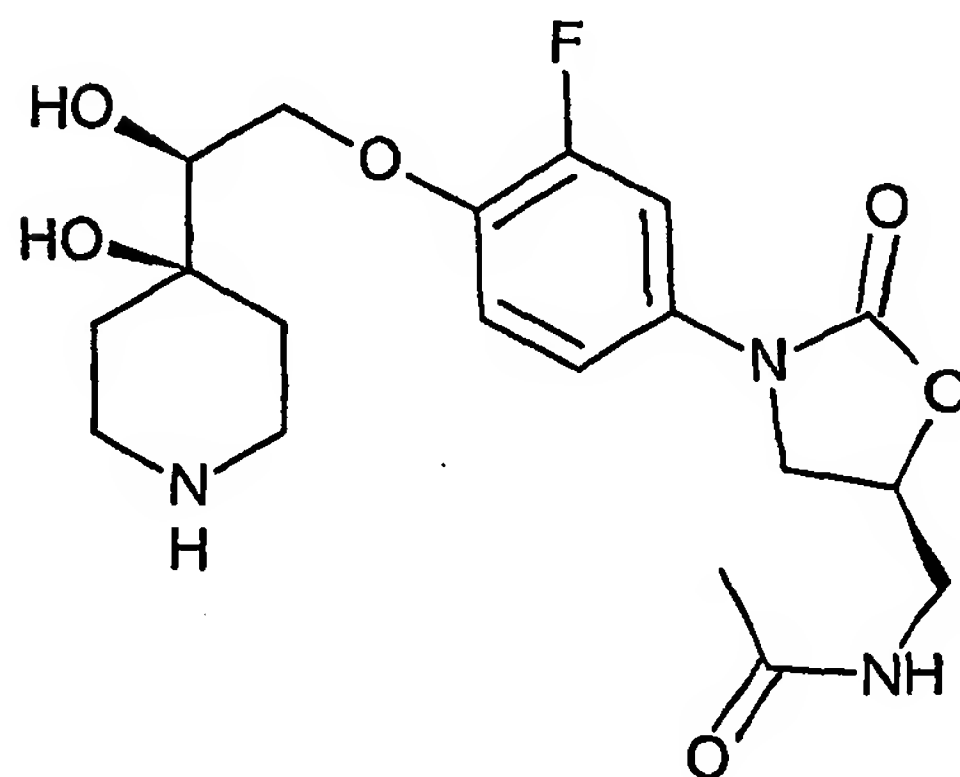
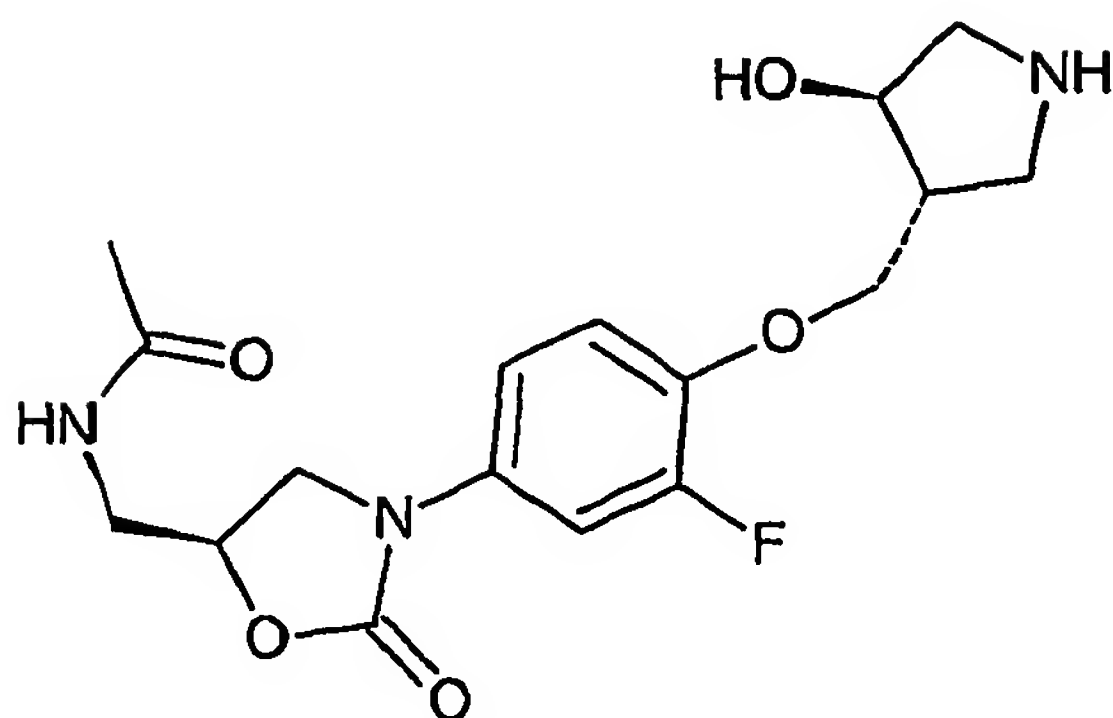
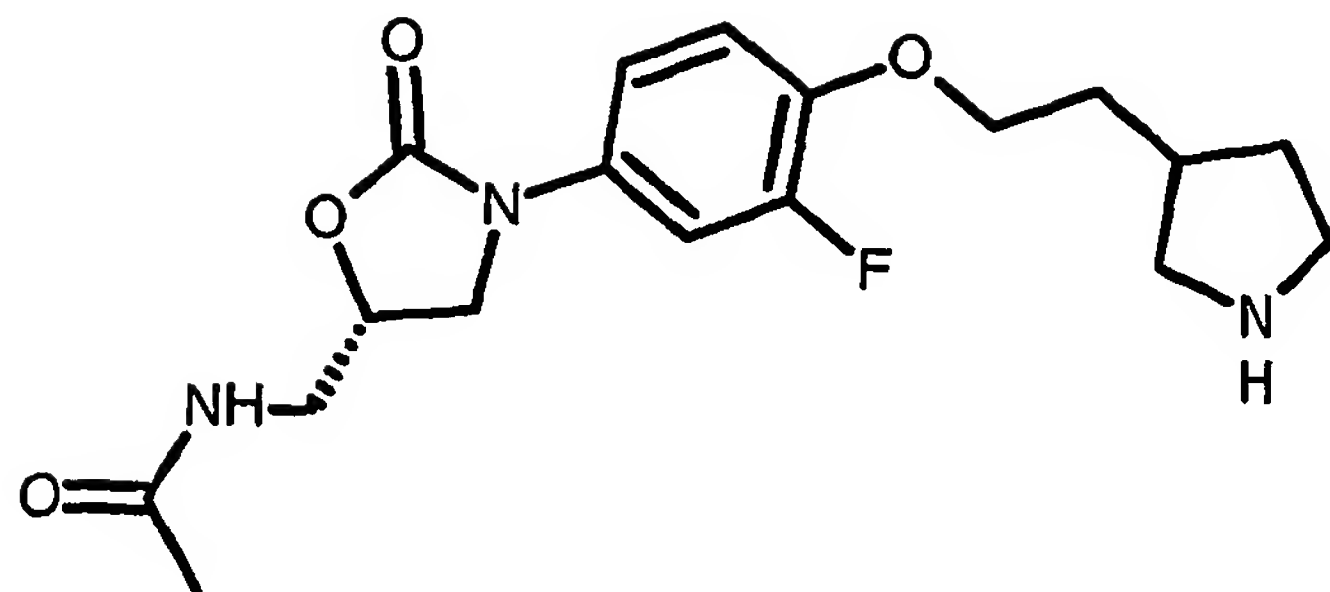
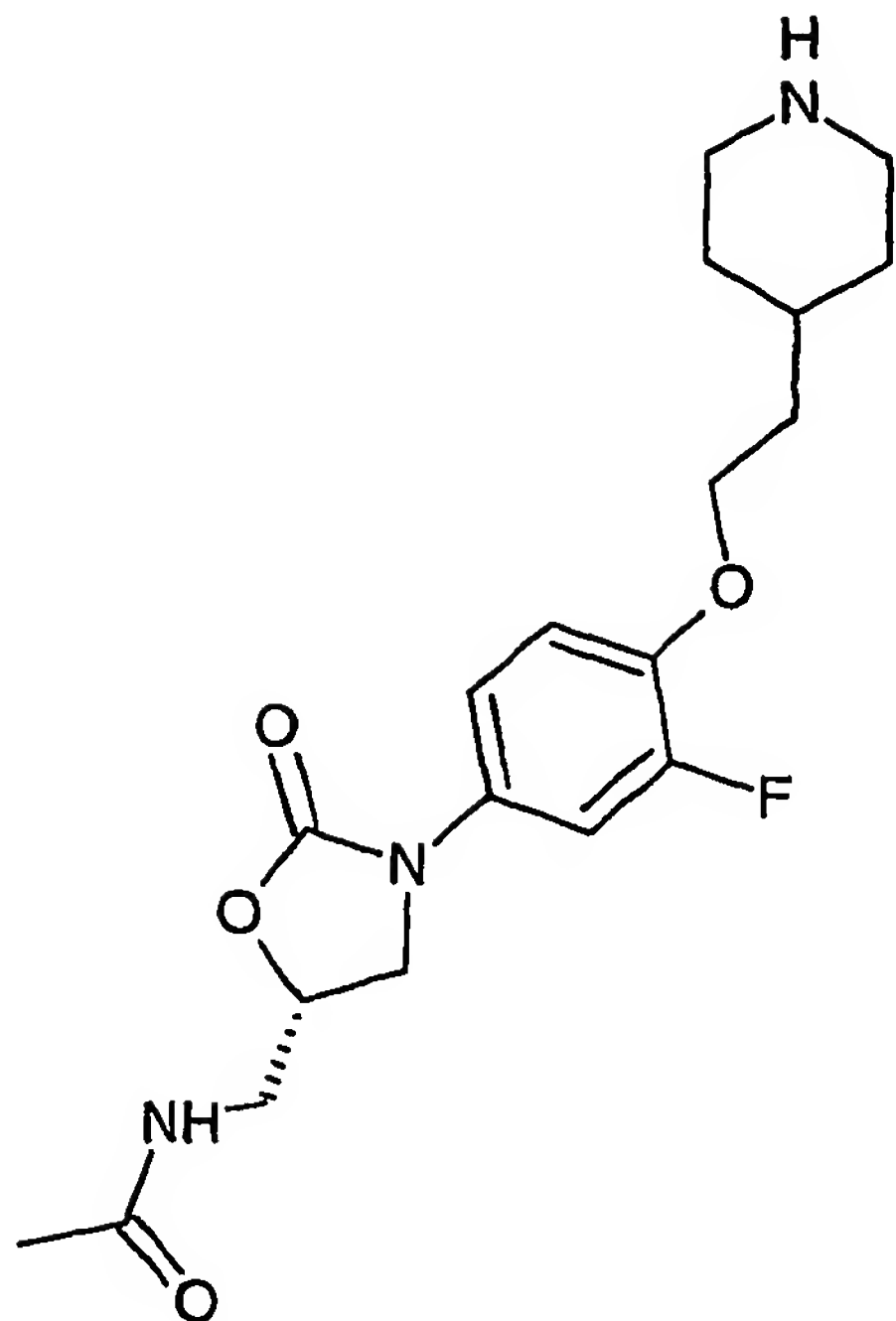
MeOH, THF, 24h, RT, 100%. Stufe 9: N-Methylpyrrolidinon, 1-Cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthydrin-3-carbonsäure (kommerziell erhältlich), TMSCl, Hünig Base oder  $K_2CO_3$ , 80°C, 5h, 80%.

Bei keiner dieser Stufen ist eine chromatographische Trennung nötig.

Die folgenden Verbindungen (ZP) bzw. (X) wurden analog zu den oben beschriebenen Verfahren unter Verwendung von geeigneten Startmaterialien hergestellt. Bei Verbindungen, die freie OH Gruppen enthalten, wurden ferner Verbindungen hergestellt, bei denen diese OH Gruppen mit Schutzgruppen (z.B. Acetat, Benzoat, MOM-Ether oder Isopropyliden) versehen sind.

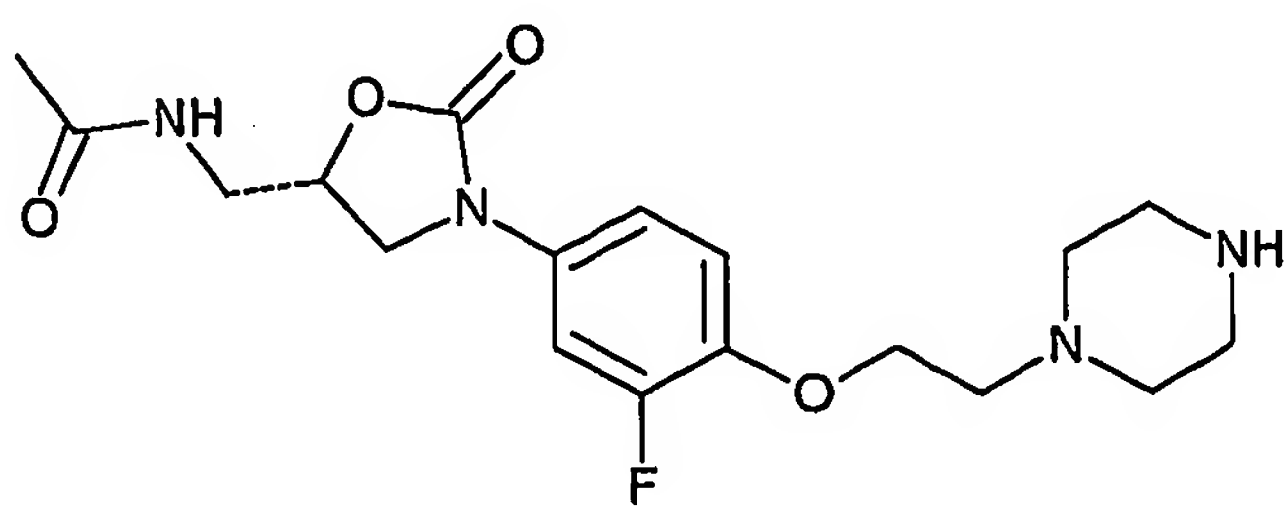
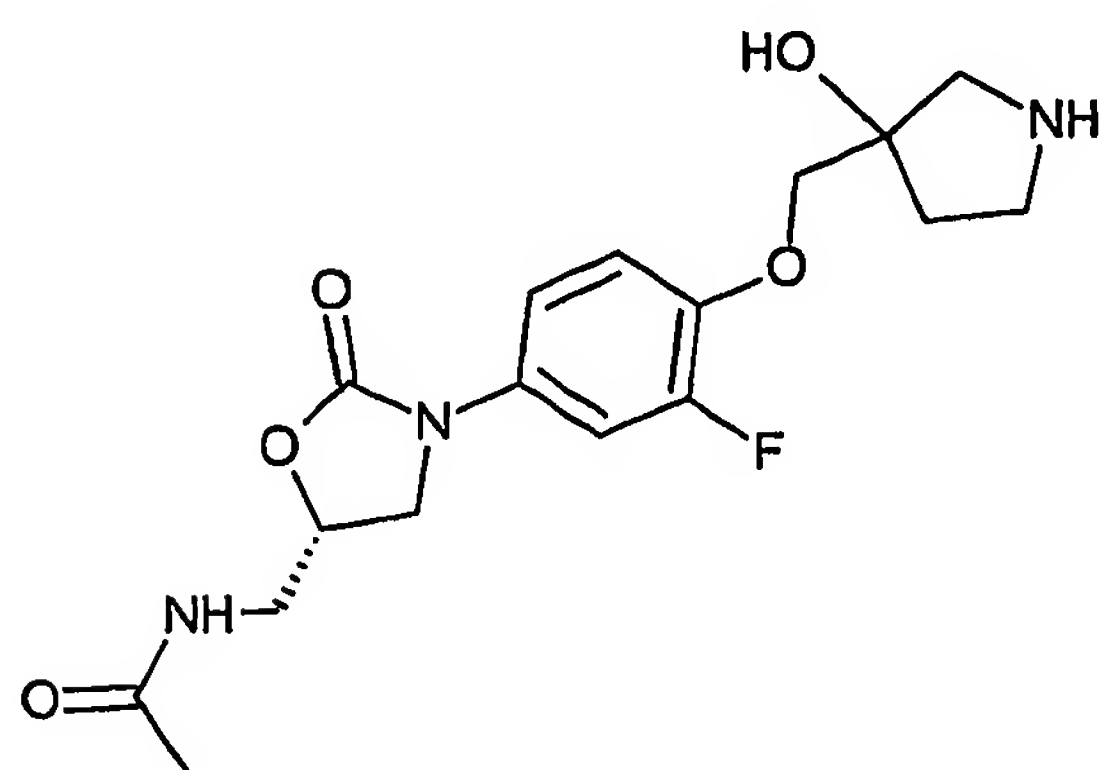
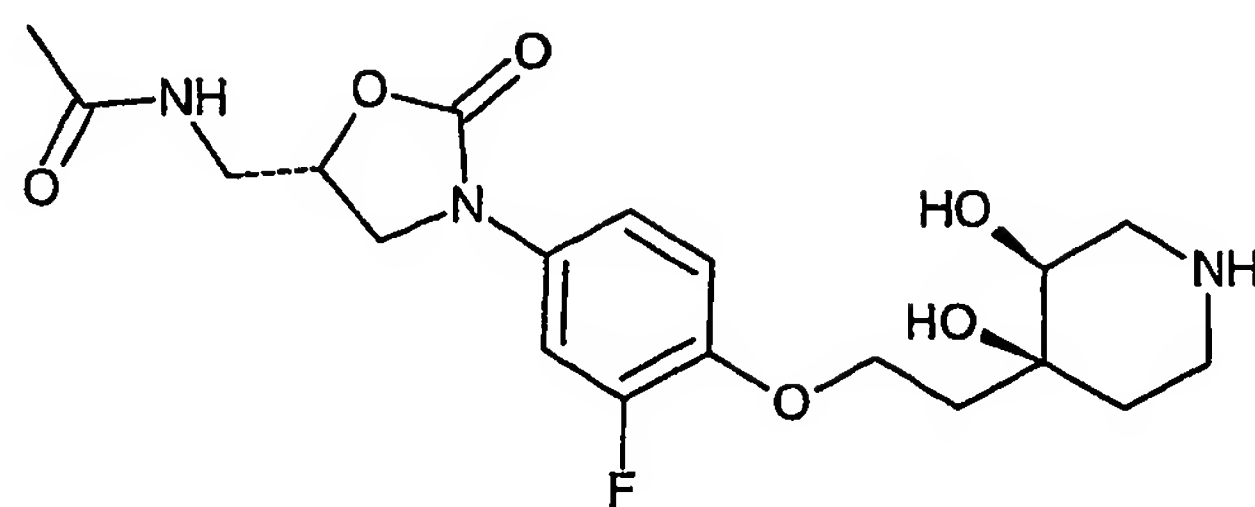
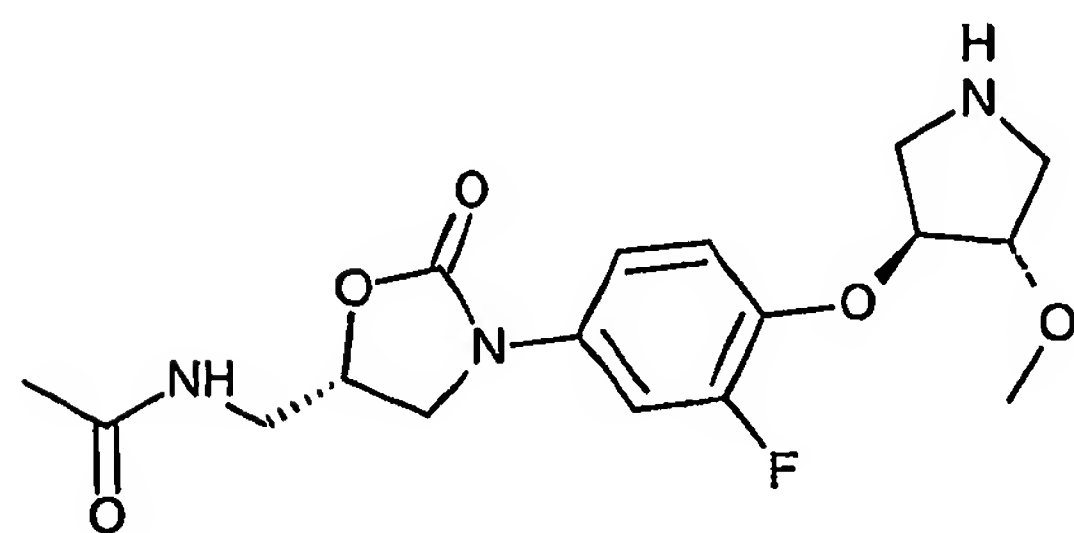
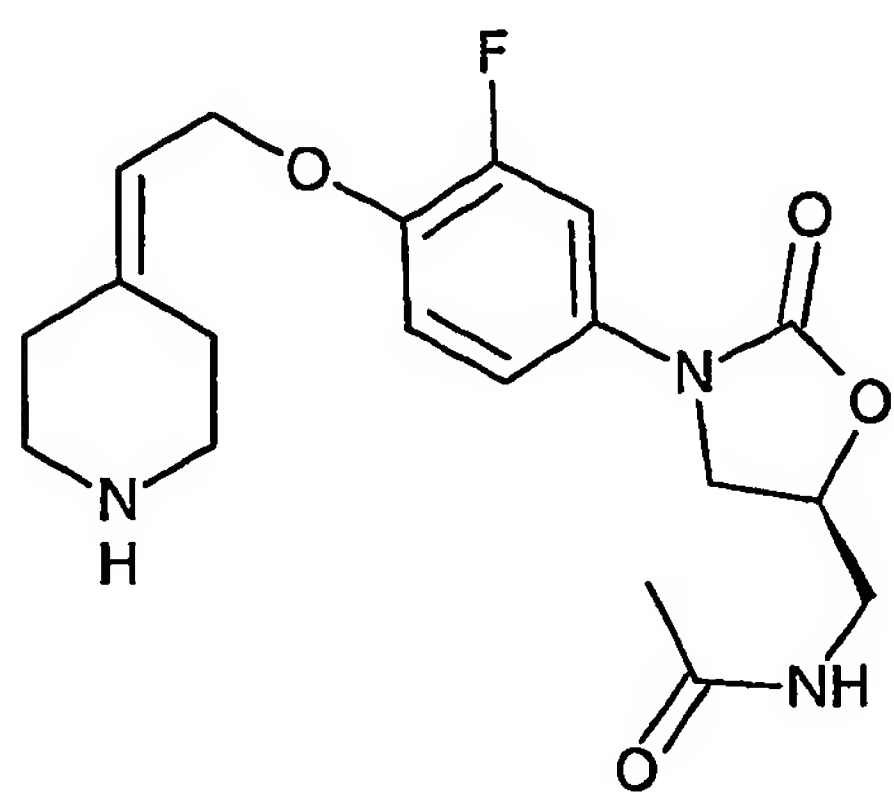
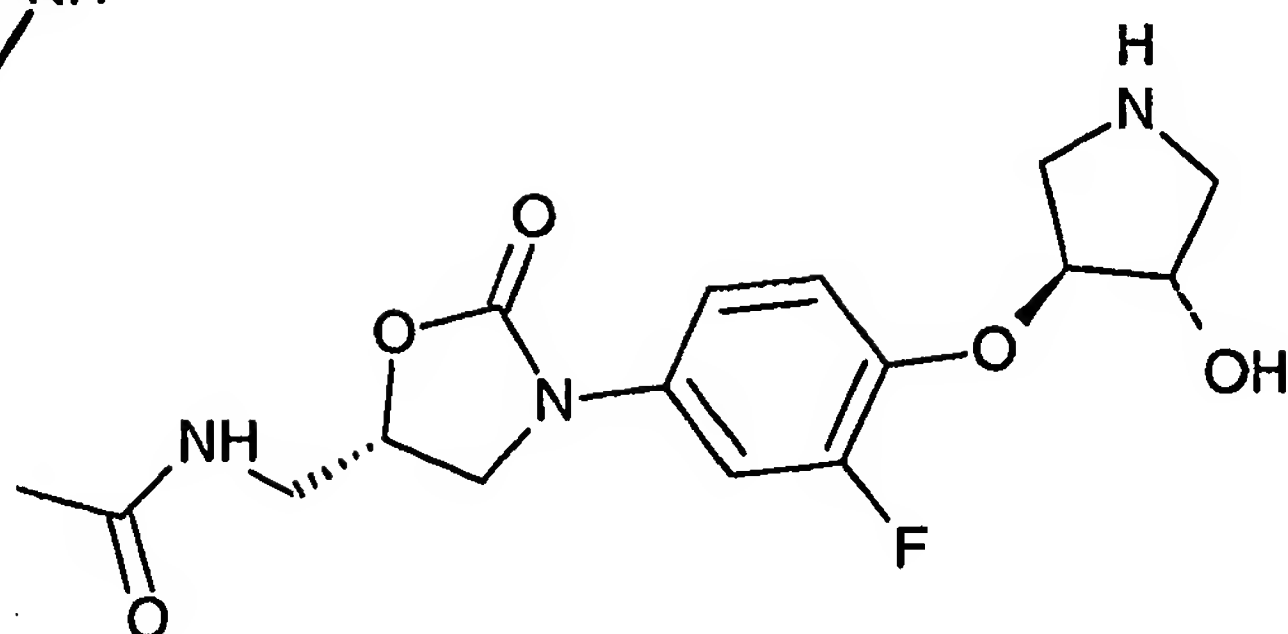
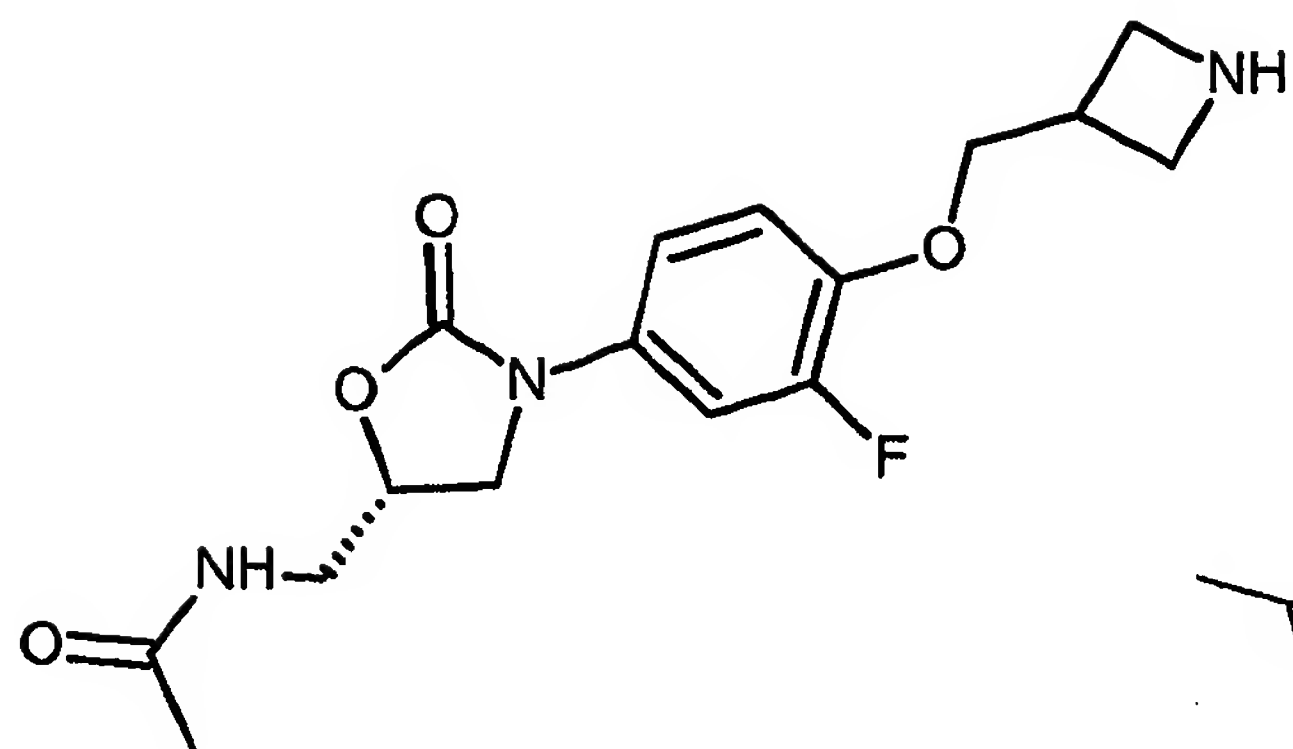




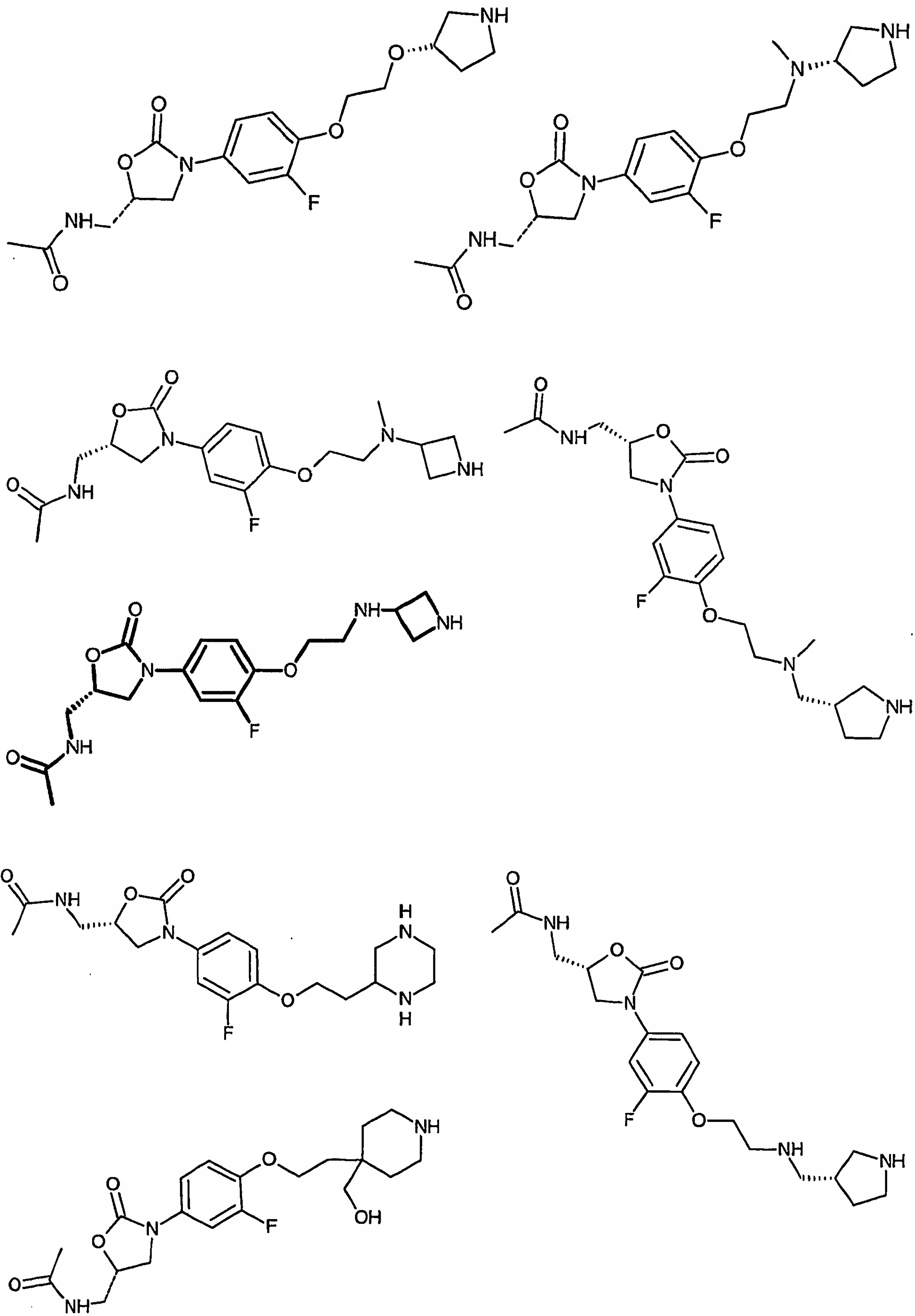


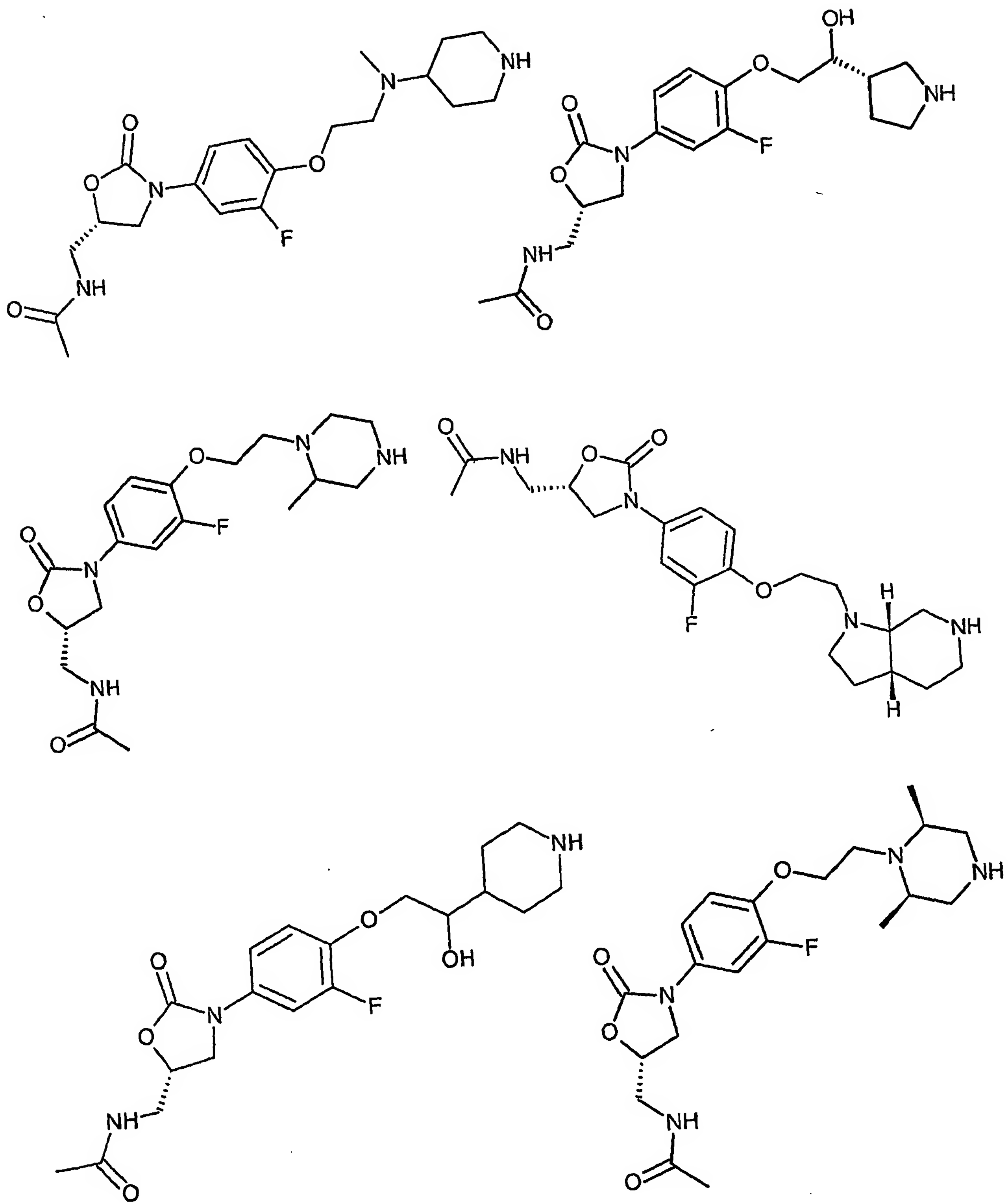


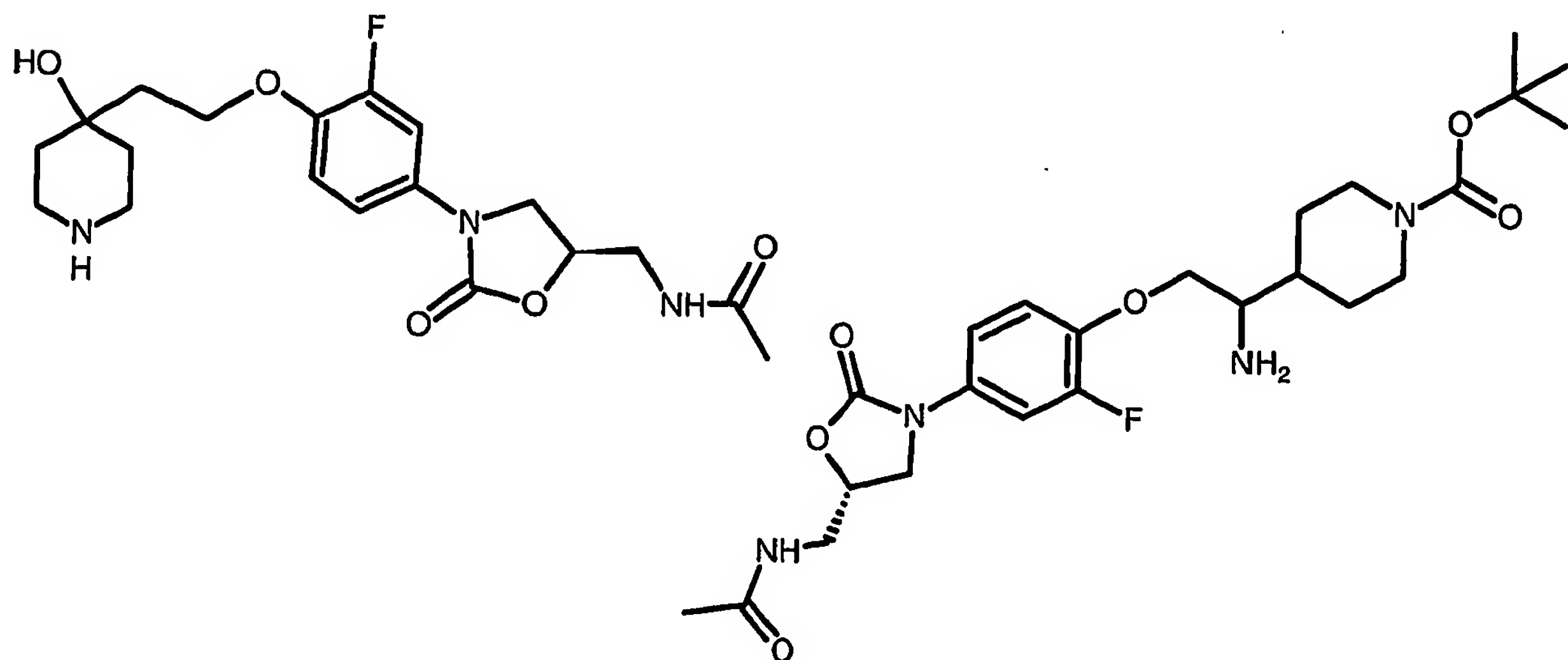
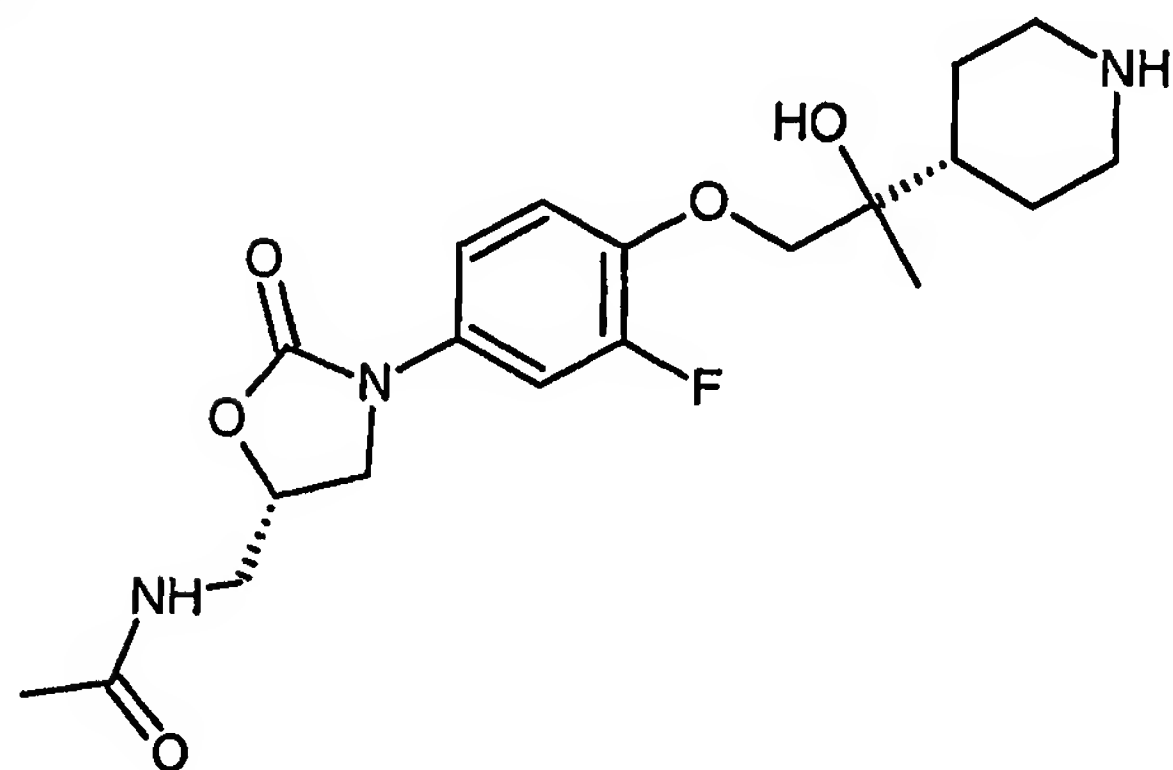
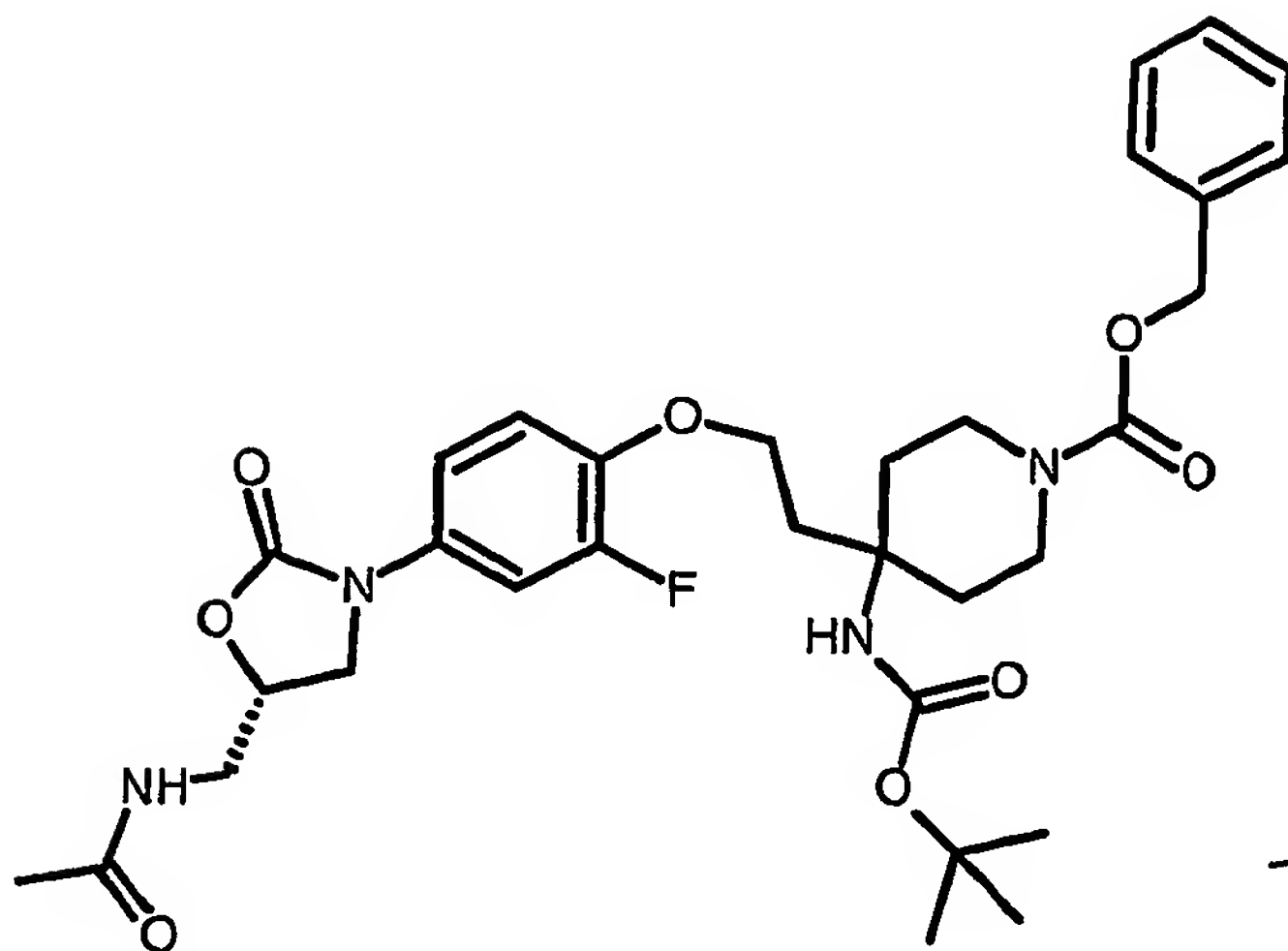
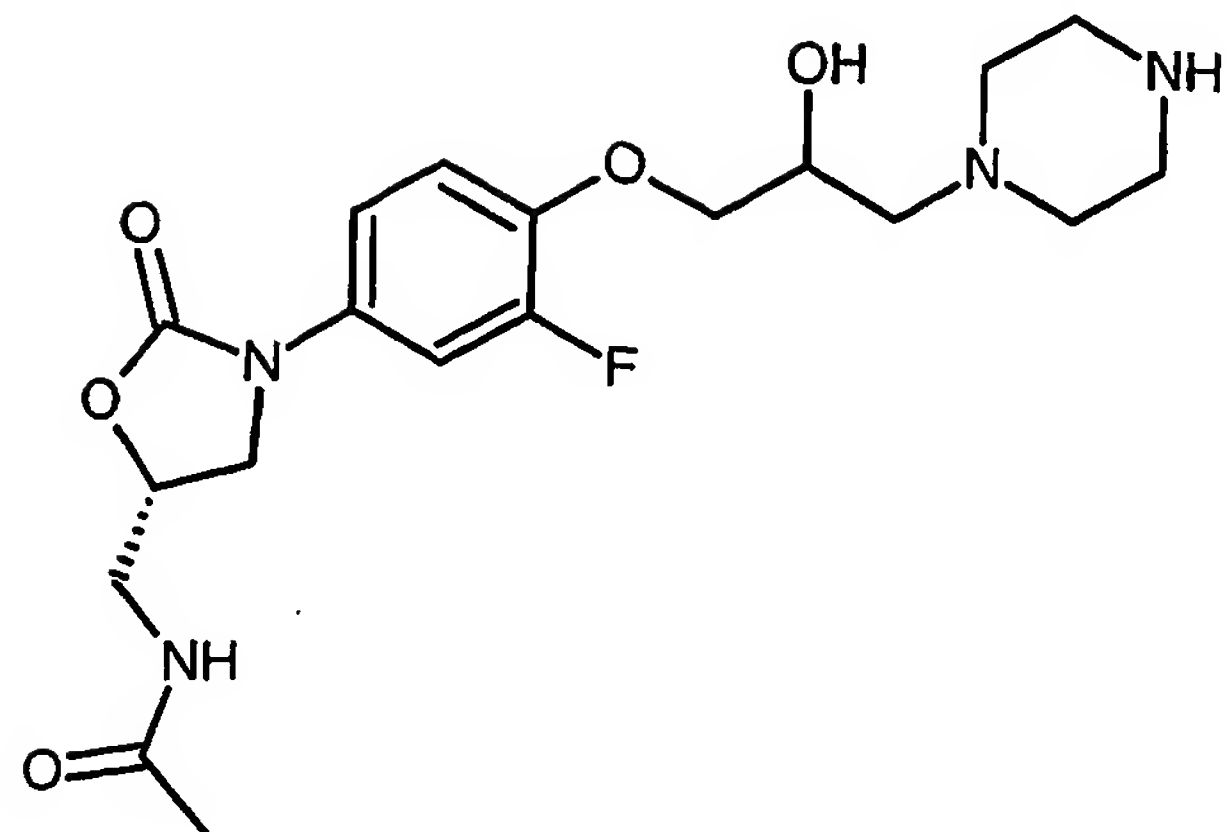
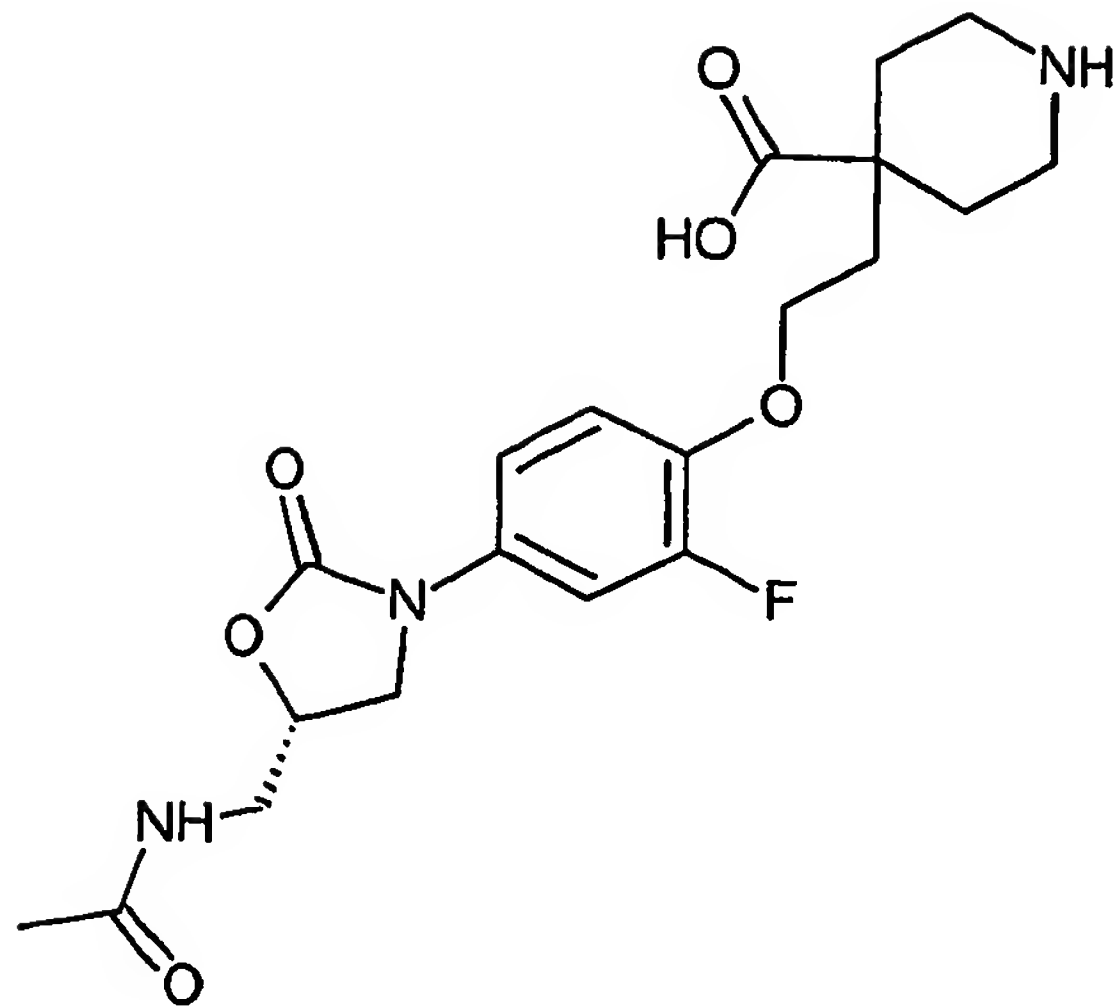
28

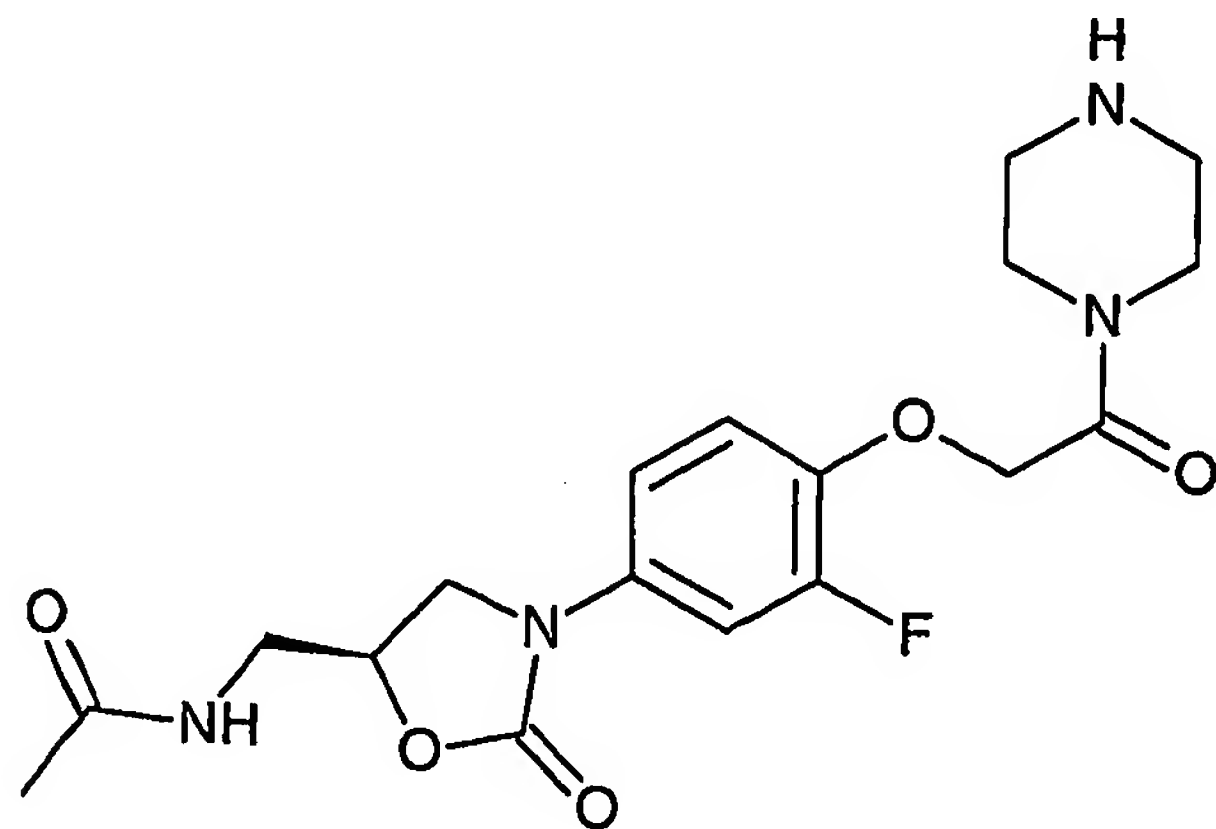
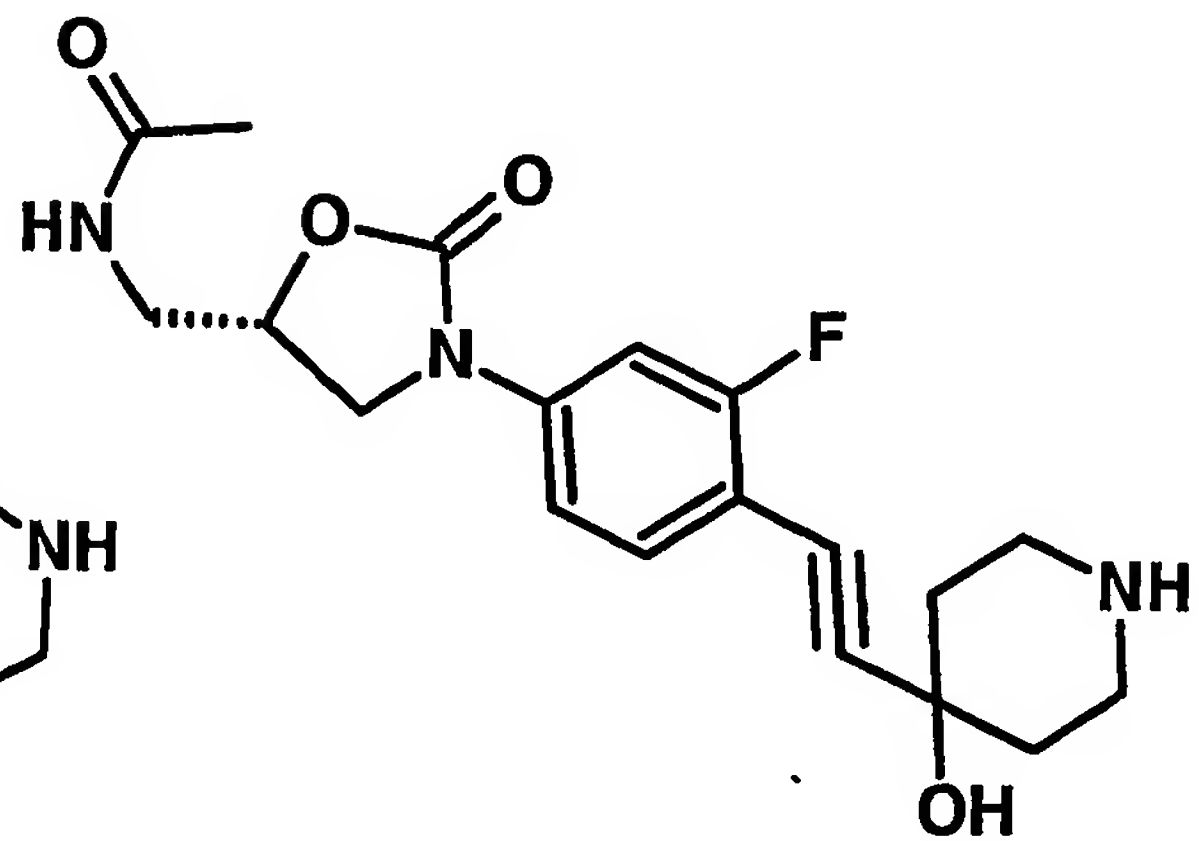
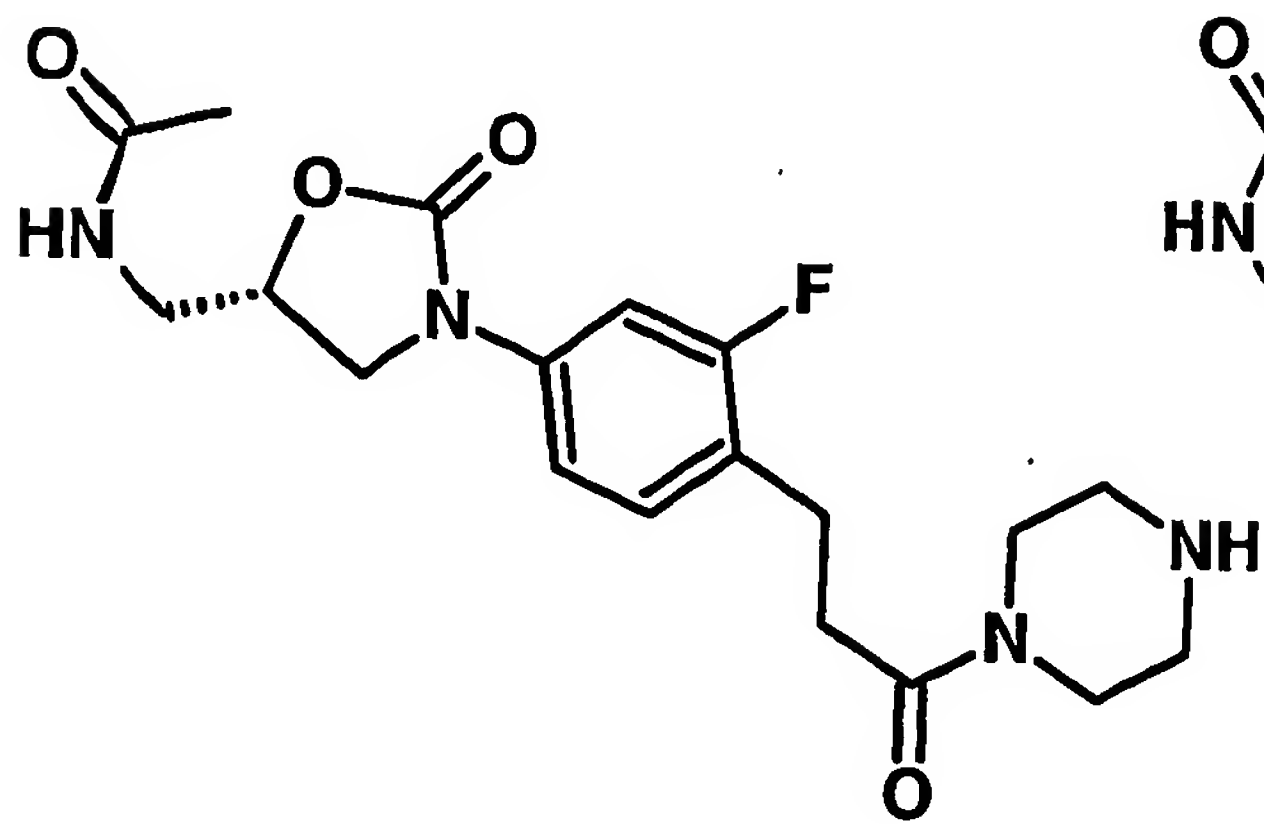
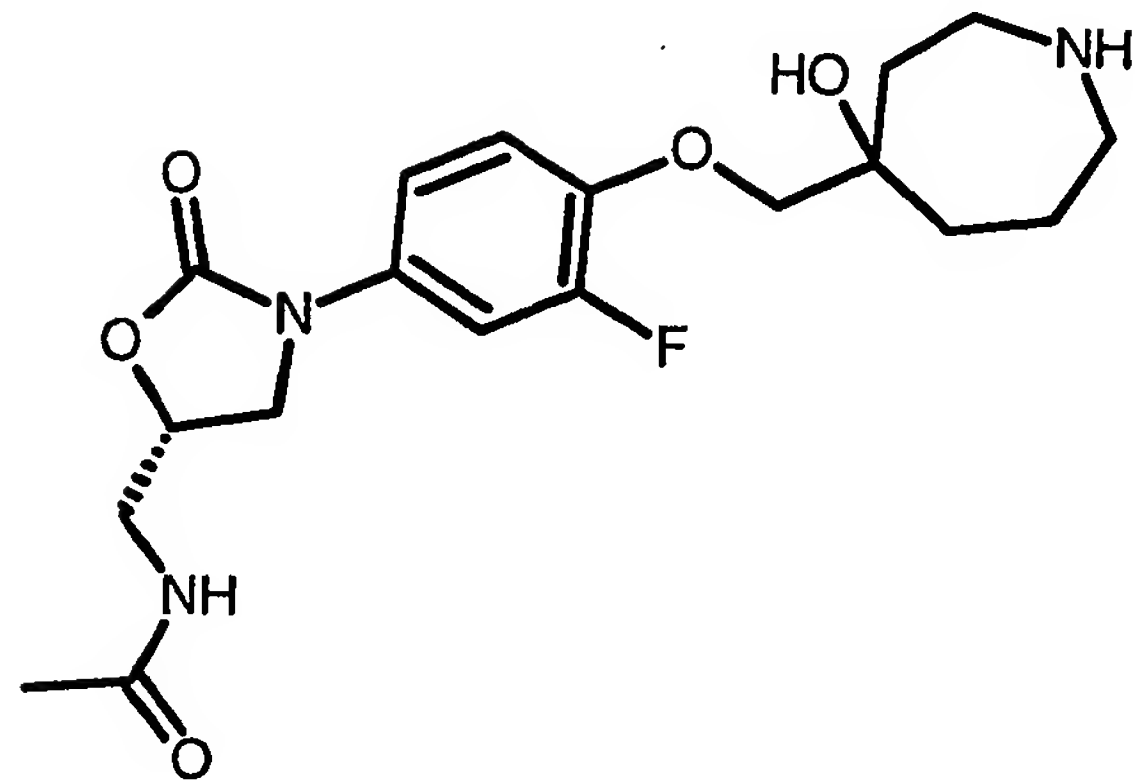
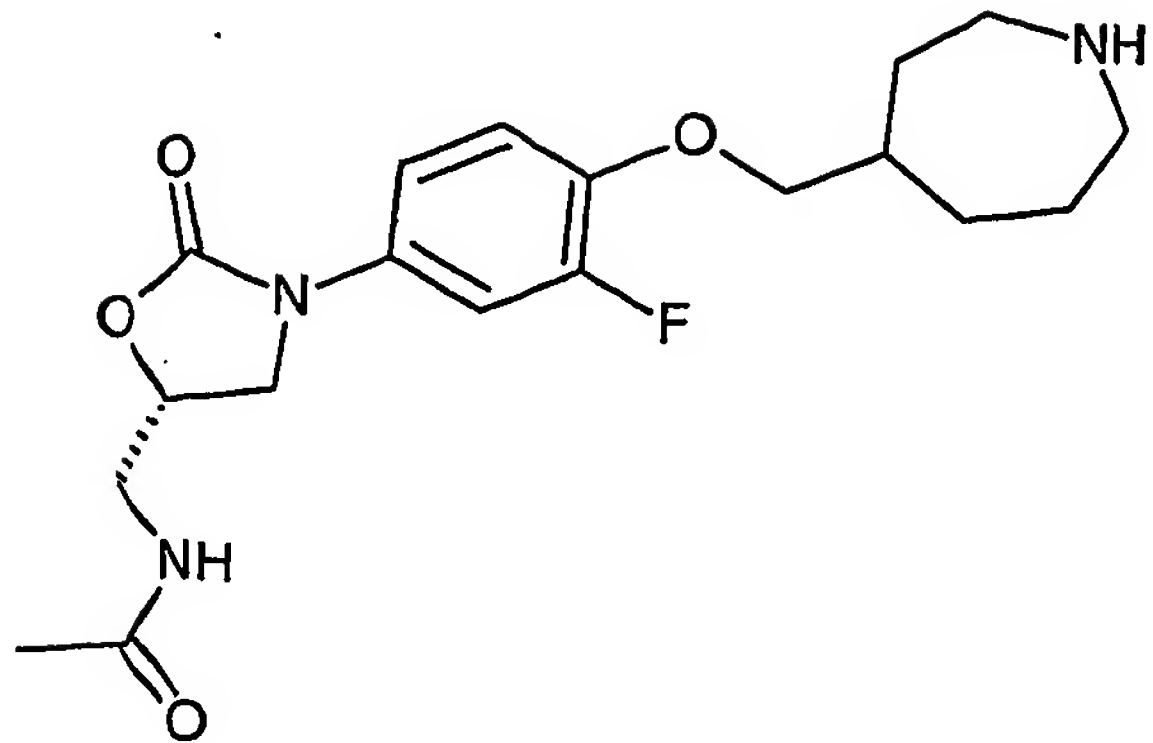


29



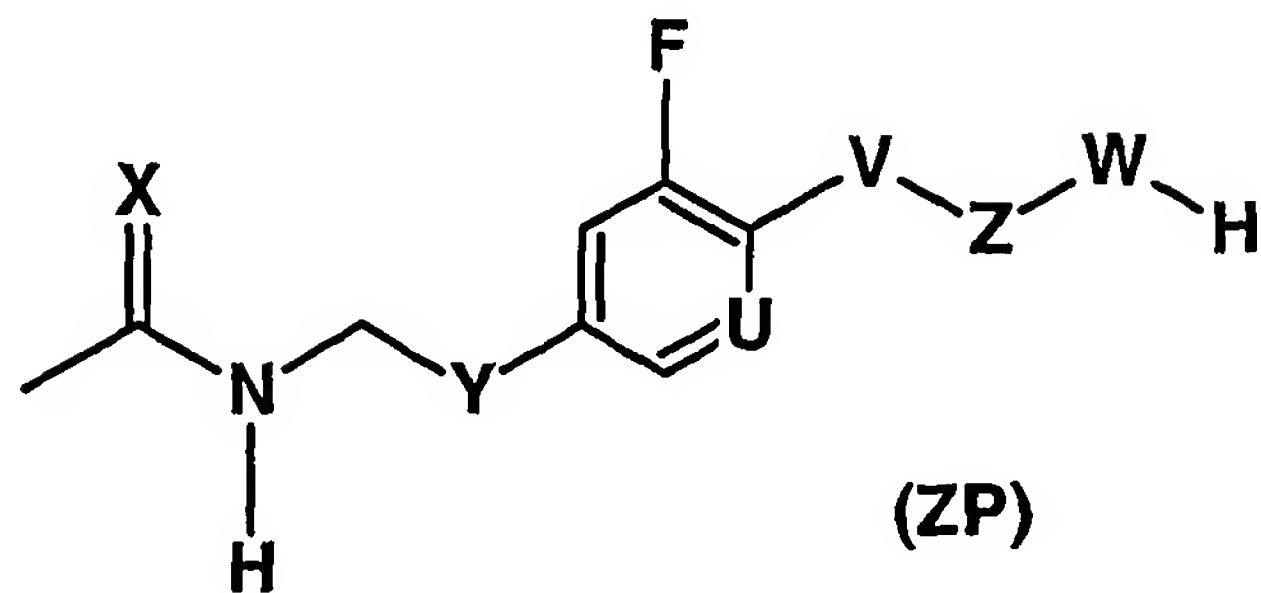






# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (ZP)



wobei

U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist;

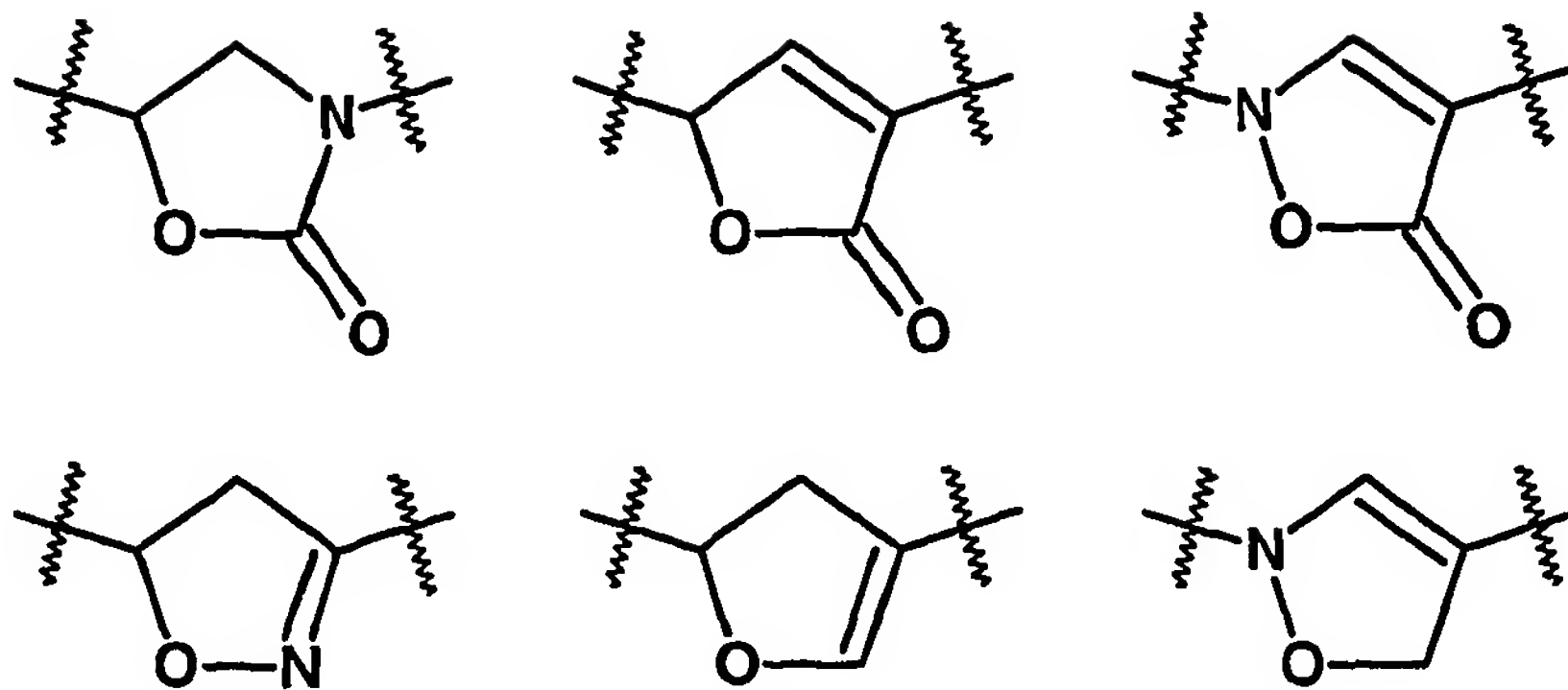
V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $CR^6R^7$  ist;

W eine Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel  $NR^8$ , eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom ist;

Y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:





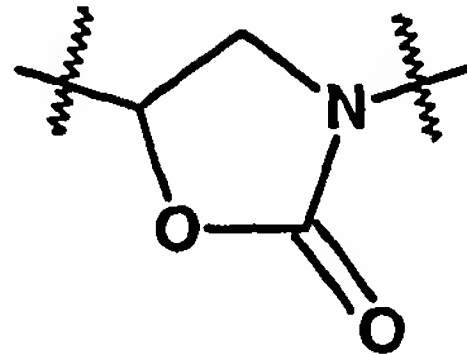
Z eine gegebenenfalls substituierte Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylen-gruppe ist;

die Reste  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind;

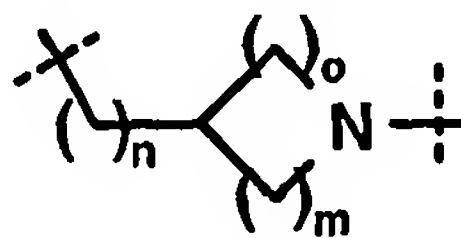
$R^8$  ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei U eine CH-Gruppe ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei  $R^6$  und  $R^7$  Wasserstoffatome sind.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei V ein Sauerstoffatom ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Y die folgende Formel aufweist:

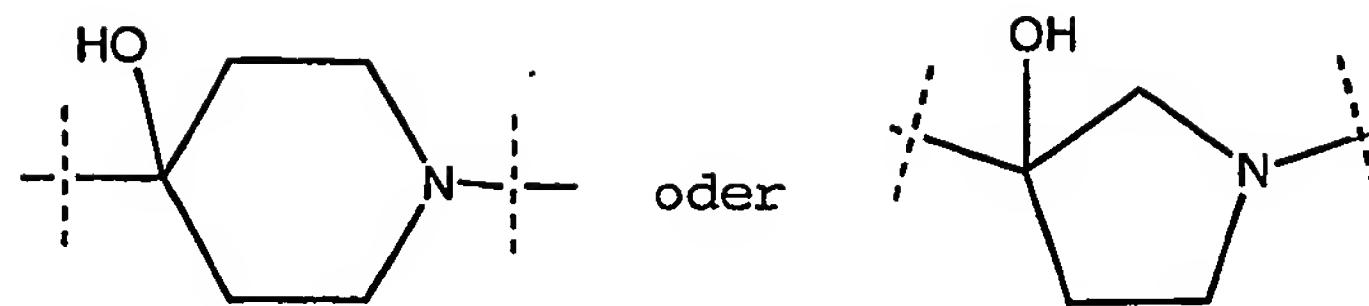


6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei W eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe ist, die einen Ring mit 4, 5, 6 oder 7 Ringatomen enthält.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Z eine C<sub>1-4</sub> Alkylengruppe ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Z eine CH<sub>2</sub> oder eine CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> Gruppe ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Z-W zusammen eine Gruppe der Formel:

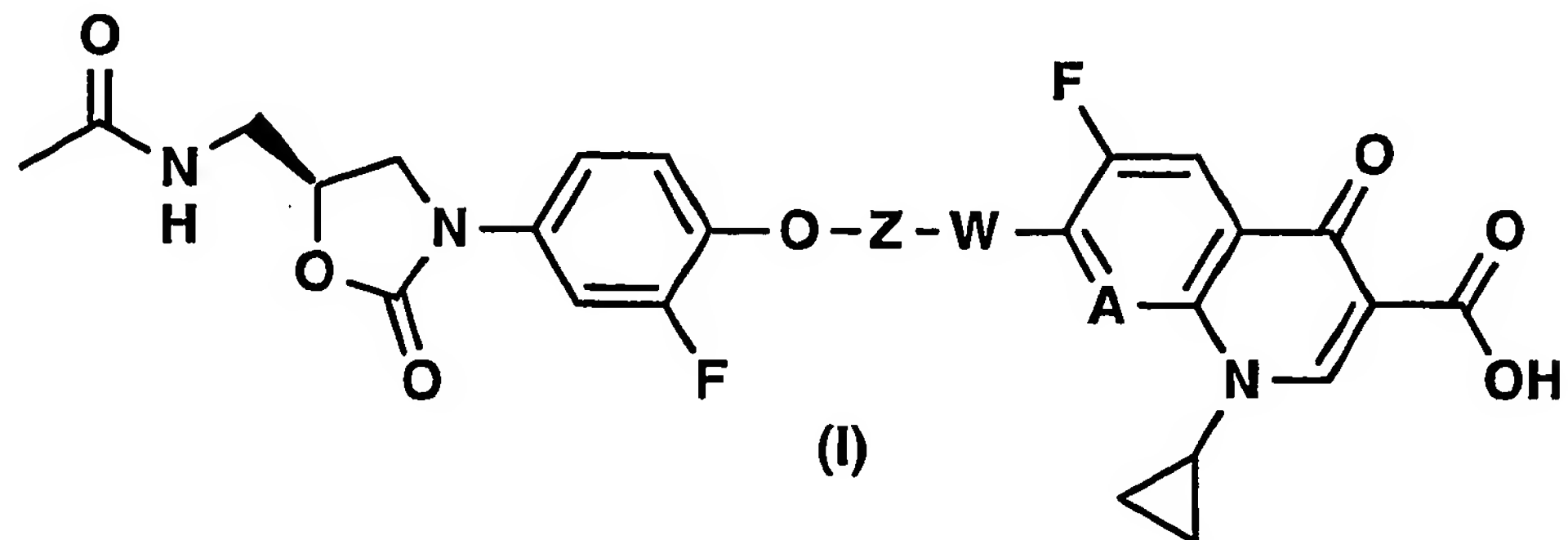


sind, wobei n gleich 1 oder 2, m gleich 1 oder 2 und o gleich 1 oder 2 ist wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder COOH Gruppe trägt, substituiert sein kann.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 7 oder 8, wobei W die folgende Strukturen aufweist:



11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):



wobei die Reste wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert sind und A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/009858

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D413/12 C07D263/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2004/132764 A1 (LOCHER HANS) 8 July 2004 (2004-07-08) paragraph '0068! examples 27-78	1-11
P,X	----- HUBSCHWERLEN CHRISTIAN ET AL: "Structure-activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series: Influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 23, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 4229-4233, XP002308675 ISSN: 0960-894X table 1 figure 1; compounds 5A-5N ----- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents :**

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 2004

Date of mailing of the international search report

14/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009858

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/069816 A (RANBAXY LAB LTD ; RATTAN ASHOK (IN); RUDRA SONALI (IN); RAO AJJARAPU V) 19 August 2004 (2004-08-19) claim 27; example 2 -----	1-10
X	WO 03/032962 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI ; SPECKLIN JEAN-LUC (FR); HUBSCHWERLEN) 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application page 17; examples 27-30 -----	1-11
X	WO 01/46164 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 28 June 2001 (2001-06-28) claim 1 examples 2,9,38 page 74, lines 25-30 -----	1,2,4,5
X	WO 01/09107 A (GORDEEV MIKHAIL F ; UPJOHN CO (US); LUEHR GARY W (US); PATEL DINESH V) 8 February 2001 (2001-02-08) examples 7,9-11 -----	1,2,5,7, 8
X	WO 00/10566 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2 March 2000 (2000-03-02) examples 1,29-31,40,49 -----	1,2,4,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009858

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004132764 A1	08-07-2004	NONE	
WO 2004069816 A	19-08-2004	WO 2004069816 A1	19-08-2004
WO 03032962 A	24-04-2003	BR 0213063 A	28-09-2004
		CA 2460572 A1	24-04-2003
		WO 03031443 A1	17-04-2003
		WO 03032962 A2	24-04-2003
		EP 1432705 A2	30-06-2004
WO 0146164 A	28-06-2001	AU 2261701 A	03-07-2001
		CA 2395204 A1	28-06-2001
		CN 1434810 T	06-08-2003
		EP 1246810 A1	09-10-2002
		JP 2003518106 T	03-06-2003
		MX PA02006323 A	22-09-2003
		WO 0146164 A1	28-06-2001
		US 2002103377 A1	01-08-2002
WO 0109107 A	08-02-2001	AU 773359 B2	20-05-2004
		AU 6377900 A	19-02-2001
		BR 0012742 A	11-06-2002
		CA 2374383 A1	08-02-2001
		CN 1367780 T	04-09-2002
		EP 1200416 A1	02-05-2002
		JP 2003513885 T	15-04-2003
		MX PA02000985 A	30-07-2002
		NZ 516853 A	28-11-2003
		WO 0109107 A1	08-02-2001
		US 2002169191 A1	14-11-2002
		US 6441005 B1	27-08-2002
WO 0010566 A	02-03-2000	AU 748750 B2	13-06-2002
		AU 5783399 A	14-03-2000
		BR 9913225 A	22-05-2001
		CA 2341271 A1	02-03-2000
		CN 1314813 T	26-09-2001
		CZ 20010669 A3	15-08-2001
		EP 1107756 A1	20-06-2001
		HU 0103433 A2	28-01-2002
		ID 27690 A	19-04-2001
		JP 2002523369 T	30-07-2002
		NO 20010916 A	10-04-2001
		NZ 509867 A	29-08-2003
		PL 346267 A1	28-01-2002
		TR 200100672 T2	23-07-2001
		TW 572757 B	21-01-2004
		WO 0010566 A1	02-03-2000
		US 2002094984 A1	18-07-2002
		ZA 200101505 A	22-02-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D413/12 C07D263/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,X	US 2004/132764 A1 (LOCHER HANS) 8. Juli 2004 (2004-07-08) Absatz '0068! Beispiele 27-78	1-11
P,X	HUBSCHWERLEN CHRISTIAN ET AL: "Structure-activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series: Influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 13, Nr. 23, 1. Dezember 2003 (2003-12-01), Seiten 4229-4233, XP002308675 ISSN: 0960-894X Tabelle 1 Abbildung 1; compounds 5A-5N	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2004/069816 A (RANBAXY LAB LTD ; RATTAN ASHOK (IN); RUDRA SONALI (IN); RAO AJJARAPU V) 19. August 2004 (2004-08-19) Anspruch 27; Beispiel 2 -----	1-10
X	WO 03/032962 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI ; SPECKLIN JEAN-LUC (FR); HUBSCHWERLEN) 24. April 2003 (2003-04-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 17; Beispiele 27-30 -----	1-11
X	WO 01/46164 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 28. Juni 2001 (2001-06-28) Anspruch 1 Beispiele 2,9,38 Seite 74, Zeilen 25-30 -----	1,2,4,5
X	WO 01/09107 A (GORDEEV MIKHAIL F ; UPJOHN CO (US); LUEHR GARY W (US); PATEL DINESH V) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Beispiele 7,9-11 -----	1,2,5,7, 8
X	WO 00/10566 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2. März 2000 (2000-03-02) Beispiele 1,29-31,40,49 -----	1,2,4,5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009858

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004132764 A1	08-07-2004	KEINE	
WO 2004069816 A	19-08-2004	WO 2004069816 A1	19-08-2004
WO 03032962 A	24-04-2003	BR 0213063 A	28-09-2004
		CA 2460572 A1	24-04-2003
		WO 03031443 A1	17-04-2003
		WO 03032962 A2	24-04-2003
		EP 1432705 A2	30-06-2004
WO 0146164 A	28-06-2001	AU 2261701 A	03-07-2001
		CA 2395204 A1	28-06-2001
		CN 1434810 T	06-08-2003
		EP 1246810 A1	09-10-2002
		JP 2003518106 T	03-06-2003
		MX PA02006323 A	22-09-2003
		WO 0146164 A1	28-06-2001
		US 2002103377 A1	01-08-2002
WO 0109107 A	08-02-2001	AU 773359 B2	20-05-2004
		AU 6377900 A	19-02-2001
		BR 0012742 A	11-06-2002
		CA 2374383 A1	08-02-2001
		CN 1367780 T	04-09-2002
		EP 1200416 A1	02-05-2002
		JP 2003513885 T	15-04-2003
		MX PA02000985 A	30-07-2002
		NZ 516853 A	28-11-2003
		WO 0109107 A1	08-02-2001
		US 2002169191 A1	14-11-2002
		US 6441005 B1	27-08-2002
WO 0010566 A	02-03-2000	AU 748750 B2	13-06-2002
		AU 5783399 A	14-03-2000
		BR 9913225 A	22-05-2001
		CA 2341271 A1	02-03-2000
		CN 1314813 T	26-09-2001
		CZ 20010669 A3	15-08-2001
		EP 1107756 A1	20-06-2001
		HU 0103433 A2	28-01-2002
		ID 27690 A	19-04-2001
		JP 2002523369 T	30-07-2002
		NO 20010916 A	10-04-2001
		NZ 509867 A	29-08-2003
		PL 346267 A1	28-01-2002
		TR 200100672 T2	23-07-2001
		TW 572757 B	21-01-2004
		WO 0010566 A1	02-03-2000
		US 2002094984 A1	18-07-2002
		ZA 200101505 A	22-02-2002



US007557214B2

(12) **United States Patent**  
**Hubschwerlen et al.**(10) **Patent No.:** **US 7,557,214 B2**  
(45) **Date of Patent:** **Jul. 7, 2009**(54) **INTERMEDIATE PRODUCTS FOR  
PRODUCING  
OXAZOLIDINONE-QUINOLONE HYBRIDS**(75) Inventors: **Christian Hubschwerlen**, Durmenach (FR); **Jean-Luc Specklin**, Kembs-Schaeferhof (FR); **Jean Phillippe Surivet**, Saint-Louis (FR); **Daniel Baeschlin**, Arlesheim (CH)(73) Assignee: **Morphochem Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie**, Munich (DE)

( \* ) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 83 days.

(21) Appl. No.: **10/570,775**(22) PCT Filed: **Sep. 3, 2004**(86) PCT No.: **PCT/EP2004/009858**§ 371 (c)(1),  
(2), (4) Date: **Mar. 3, 2006**(87) PCT Pub. No.: **WO2005/023801**PCT Pub. Date: **Mar. 17, 2005**(65) **Prior Publication Data**

US 2007/0004769 A1 Jan. 4, 2007

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 3, 2003 (DE) ..... 103 40 485

(51) **Int. Cl.**  
**C07D 211/00** (2006.01)  
**C07D 211/26** (2006.01)(52) **U.S. Cl.** ..... **546/209; 548/229**(58) **Field of Classification Search** ..... **546/156,**  
**546/209, 113, 229; 548/229; 544/370; 540/604**  
See application file for complete search history.(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

2004/0132764 A1 \* 7/2004 Locher ..... 514/300

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

WO WO-00/10566 3/2000

WO 2001/09107 \* 2/2001  
WO WO-01/09107 A1 2/2001  
WO 2001/46164 \* 6/2001  
WO WO-01/46164 A1 6/2001  
WO WO-03/032962 A2 4/2003  
WO WO-2004/069816 A1 8/2004  
WO 2004/096221 \* 11/2004**OTHER PUBLICATIONS**

Hcaplus 138:338143.\*

Hcaplus 138:304289.\*

Hcaplus 138:304288.\*

Hubschwerlen et. al., Structure-Activity Relationship in the Oxazolidinone-Quinolone Hybrid Series: Influence of the Central Spacer on the Antibacterial Activity and the Mode of Action, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2003), pp. 4229-4233.\*  
Hcaplus 141:395540.\*

Selvakumar et. al, Influence of Ethylene-Oxy Spacer Group on the Activity of Linezolid: Synthesis of Potent Antibericals Possessing a Thiocarbonyl Group, Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 13 (2003) 4169-4172, Aug. 2003.\*

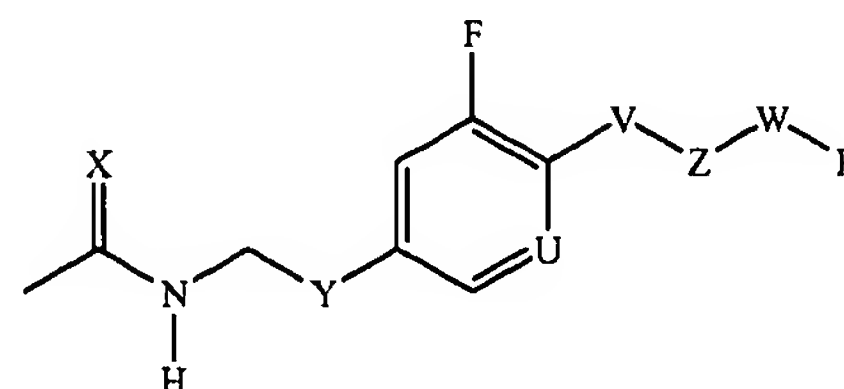
Hcaplus 141:207195, A preparation of (oxazolidinylmethyl) acetamide derivatives, useful as antimicrobial agents, Aug. 19, 2004, Mehta et. al.\*

\* cited by examiner

*Primary Examiner*—Janet L. Andres*Assistant Examiner*—Binta Robinson(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Peter F. Corless; Nicholas J. DiCeglie; Edwards Angell Palmer & Dodge LLP(57) **ABSTRACT**

The present invention describes intermediates (ZP) for a novel and efficient synthesis of compounds in which the pharmacophores of quinolone and oxazolidinone are linked to one another by way of a chemically stable linker.

(ZP)

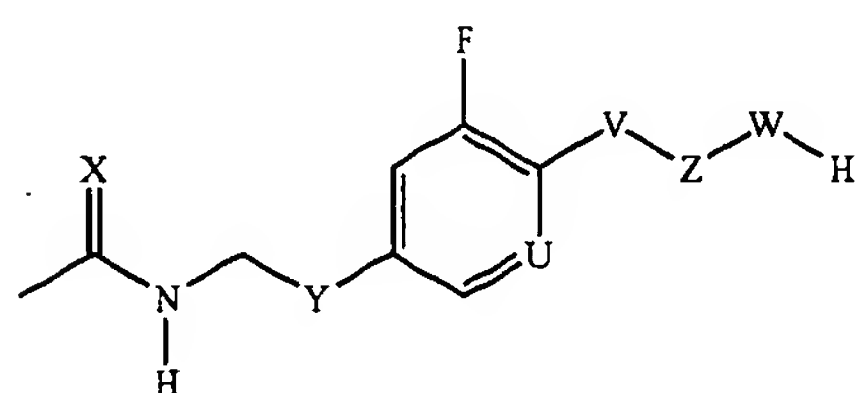
**8 Claims, No Drawings**

1

# INTERMEDIATE PRODUCTS FOR PRODUCING OXAZOLIDINONE-QUINOLONE HYBRIDS

The present invention describes intermediates (ZP) for a novel and efficient synthesis of end products in which the pharmacophores of quinolone and oxazolidinone are linked to one another by way of a chemically stable linker. End products of that kind are described in WO 03032962 and are distinguished by a high level of activity against human and animal bacteria. The present invention relates also to a novel and efficient synthesis of those intermediates as well as to the end products.

The present invention relates to compounds of formula (ZP)



wherein

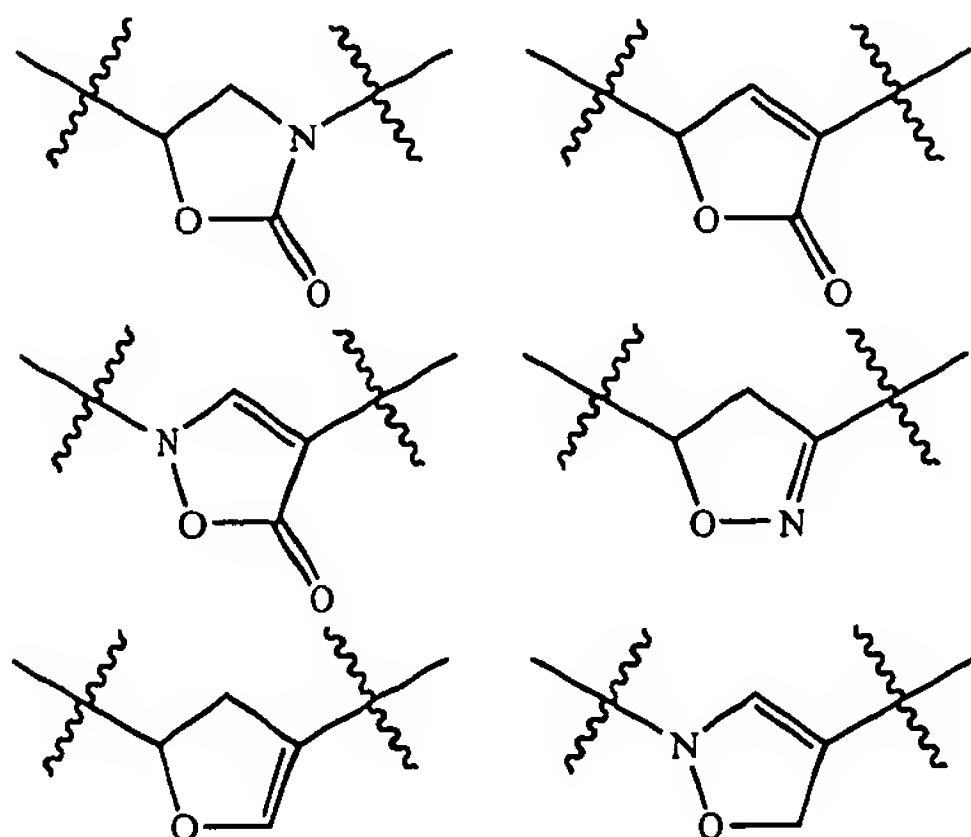
U is a nitrogen atom or a CH group;

V is an oxygen atom, a sulphur atom or a group of formula  $CR^6R^7$ ;

W is a bond, an oxygen atom, a sulphur atom, a group of formula  $NR^8$ , or an optionally substituted cycloalkylene, heterocycloalkylene, alkylcycloalkylene, heteroalkylcycloalkylene, arylene, heteroarylene, aralkylene or heteroaralkylene group;

X is an oxygen atom or a sulphur atom;

Y is selected from the following groups:



z is an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene, heteroalkylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene, alkylcycloalkylene, heteroalkylcycloalkylene, arylene, heteroarylene, aralkylene or heteroaralkylene group;

the radicals  $R^6$  and  $R^7$  are each independently of the other a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy, amino, nitro or thiol group, an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or a heteroaralkyl radical;

2

$R^8$  is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or a heteroaralkyl radical.

The term alkyl refers to a saturated, straight-chain or branched hydrocarbon group that contains from 1 to 20 carbon atoms, preferably from 1 to 12 carbon atoms, especially from 1 to 6 carbon atoms, for example a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl or 2,2-dimethylbutyl group.

The terms alkenyl and alkynyl refer to at least partially unsaturated, straight-chain or branched hydrocarbon groups that contain from 2 to 20 carbon atoms, preferably from 2 to 12 carbon atoms, especially from 2 to 6 carbon atoms, for example an ethenyl, allyl, acetylenyl, propargyl, isoprenyl or hex-2-enyl group. Preferably, alkenyl groups have one or two (especially one) double bond(s) and alkynyl groups have one or two (especially one) triple bond(s).

Furthermore, the terms alkyl, alkenyl and alkynyl refer to groups in which one or more hydrogen atoms, each independently of any other(s), have been replaced by a halogen atom (preferably F or Cl), such as, for example, a 2,2,2-trichloroethyl or a trifluoromethyl group.

The term heteroalkyl refers to an alkyl, an alkenyl or an alkynyl group (for example heteroalkenyl, heteroalkynyl), in which one or more (preferably 1, 2 or 3) carbon atoms, each independently of any other(s), have been replaced by an oxygen, nitrogen, phosphorus, boron, selenium, silicon or sulphur atom (preferably oxygen, sulphur or nitrogen). The term heteroalkyl furthermore refers to a carboxylic acid or to a group derived from a carboxylic acid such as, for example, acyl, acylalkyl, alkoxycarbonyl, acyloxy, acyloxyalkyl, carboxyalkylamide or alkoxycarbonyloxy.

Examples of heteroalkyl groups are groups of formulae  $R^a-O-Y^a$ ,  $R^a-S-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-CO-Y^a$ ,  $R^a-O-CO-Y^a$ ,  $R^a-CO-O-Y^a$ ,  $R^a-CO-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-Y^a$ ,  $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a$ ,  $R^a-O-CO-O-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a$ ,  $R^a-CS-Y^a$ ,  $R^a-O-CS-Y^a$ ,  $R^a-CS-O-Y^a$ ,  $R^a-CS-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-Y^a$ ,  $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a$ ,  $R^a-O-CS-O-Y^a$ ,  $R^a-S-CO-Y^a$ ,  $R^a-CO-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CO-O-Y^a$ ,  $R^a-O-CO-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CO-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CS-Y^a$ ,  $R^a-CS-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a$ ,  $R^a-S-CS-O-Y^a$ ,  $R^a-O-CS-S-Y^a$ ,  $R^a$  being a hydrogen atom, a  $C_1$ - $C_6$ alkyl, a  $C_2$ - $C_6$ alkenyl or a  $C_2$ - $C_6$ alkynyl group;  $R^b$  being a hydrogen atom, a  $C_1$ - $C_6$ alkyl, a  $C_2$ - $C_6$ alkenyl or a  $C_2$ - $C_6$ alkynyl group;  $R^c$  being a hydrogen atom, a  $C_1$ - $C_6$ alkyl, a  $C_2$ - $C_6$ alkenyl or a  $C_2$ - $C_6$ alkynyl group;  $R^d$  being a hydrogen atom, a  $C_1$ - $C_6$ alkyl, a  $C_2$ - $C_6$ alkenyl or a  $C_2$ - $C_6$ alkynyl group and  $Y^a$  being a direct bond, a  $C_1$ - $C_6$ alkylene, a  $C_2$ - $C_6$ alkenylene or a  $C_2$ - $C_6$ alkynylene group, each heteroalkyl group containing at least one carbon atom and it being possible for one or more hydrogen atoms to have been replaced by fluorine or chlorine atoms. Specific examples of heteroalkyl groups are methoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, tert-butoxy, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, isopro-



The term aryl or Ar refers to an aromatic group that has one or more rings and contains from 6 to 14 ring carbon atoms, preferably from 6 to 10 (especially 6) ring carbon atoms. The

The terms alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl,

5

aryl, heteroaryl, aralkyl and heteroaralkyl refer to groups in which one or more hydrogen atoms of such groups, each independently of any other(s), have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or by OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH or NO<sub>2</sub> groups.

The expression "optionally substituted" refers to groups in which one or more hydrogen atoms, each independently of any other(s), have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or by OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH or NO<sub>2</sub> groups. The expression refers furthermore to groups that are substituted by unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>heterocycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>-heteroaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>aralkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>heteroaralkyl groups.

Owing to their substitution, the compounds described in the present Application may contain one or more centres of chirality. The present invention therefore includes both all pure enantiomers and all pure diastereoisomers and also mixtures thereof in any mixing ratio. The present invention moreover also includes all cis/trans-isomers of the compounds of the general formula (I) and also mixtures thereof. The present invention moreover includes all tautomeric forms of the described compounds.

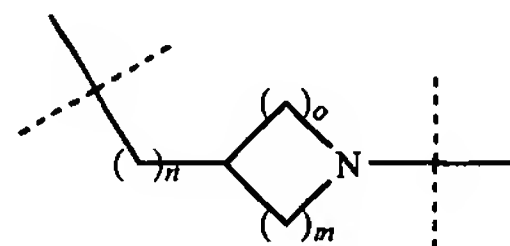
U is preferably a CH group.

In turn, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are preferably hydrogen atoms.

6

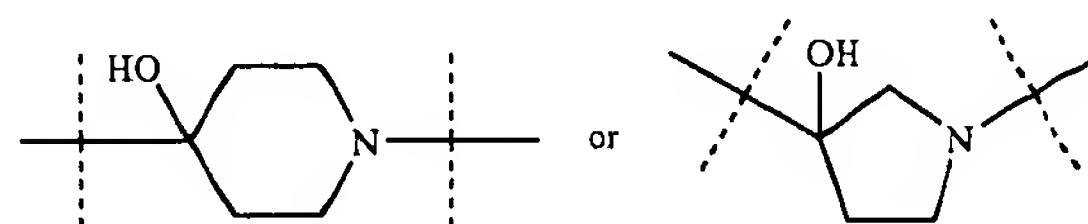
an OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H or a heteroalkyl group carrying at least one OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> or COOH group (especially an OH group).

Especially preferably, Z-W together are a group of formula:



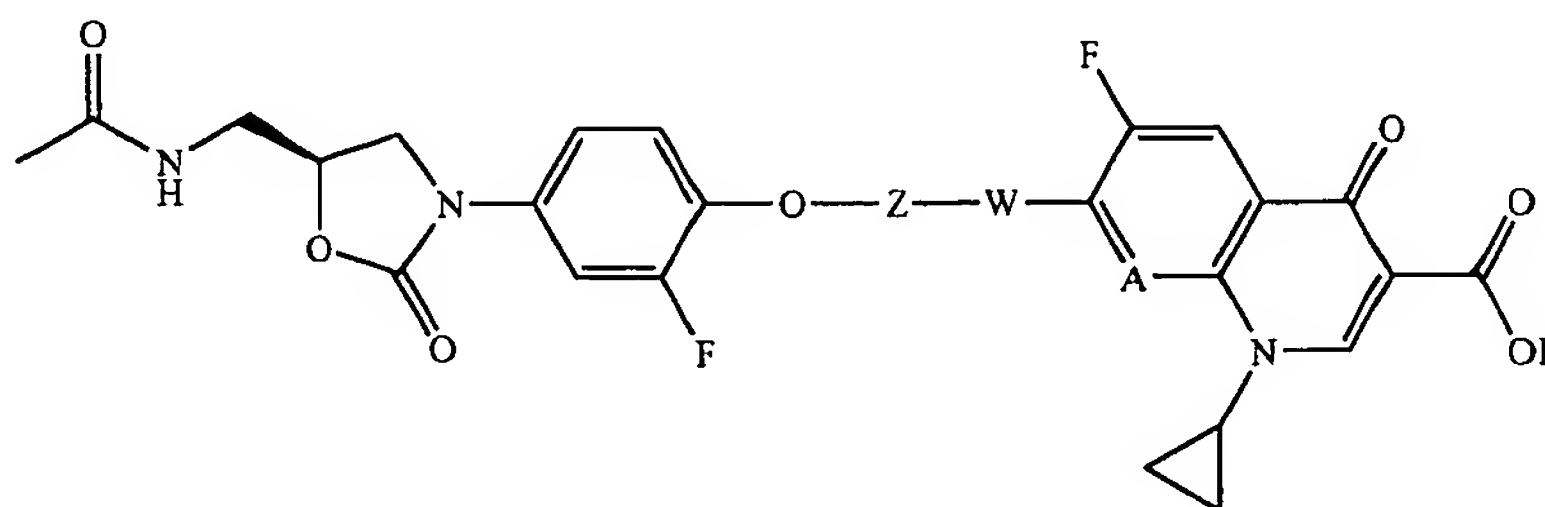
wherein n is 1 or 2, m is 1 or 2 and o is 1 or 2, wherein that group may optionally be substituted by an OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H or a heteroalkyl group carrying at least one OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> or COOH group.

Especially preferably, W has the following structure:



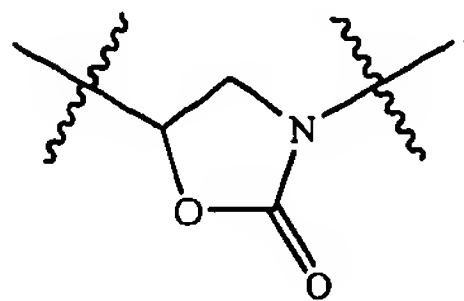
Compounds of formula (ZP) can be used in the synthesis of compounds of formula (I)

(I)



Furthermore, V is preferably an oxygen atom.

In addition, Y has preferably the following formula:



wherein Z is an optionally substituted C<sub>1-4</sub>alkylene group, A is a nitrogen atom or a CH group and W is an optionally substituted heterocycloalkylene group that contains at least one nitrogen atom and wherein the quinoline radical is bonded to that nitrogen atom.

Compounds of formula (I) can be prepared as follows:

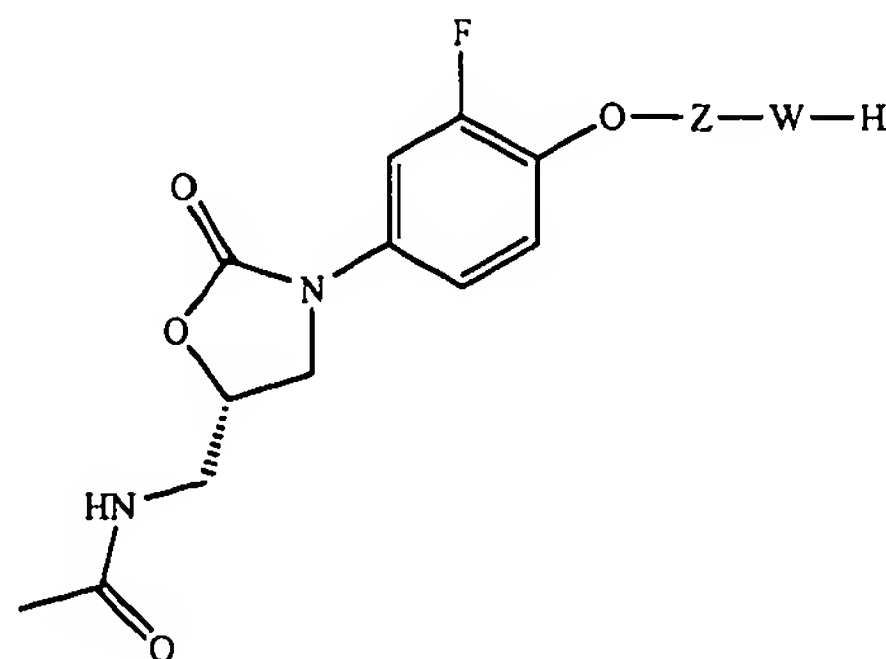
Furthermore, W is preferably an oxygen atom, a sulphur atom, a group of formula NR<sup>8</sup>, or an optionally substituted heterocycloalkylene, heteroalkylcycloalkylene, heteroarylene or heteroaralkylene group, the H atom bonded to the group W preferably being bonded to an oxygen atom, a sulphur atom or a nitrogen atom.

Furthermore, W is preferably an optionally substituted heterocycloalkylene group containing a ring having 4, 5, 6 or 7 ring atoms; W is especially substituted by an OH group.

In turn, Z is preferably an optionally substituted C<sub>1-4</sub>alkylene group.

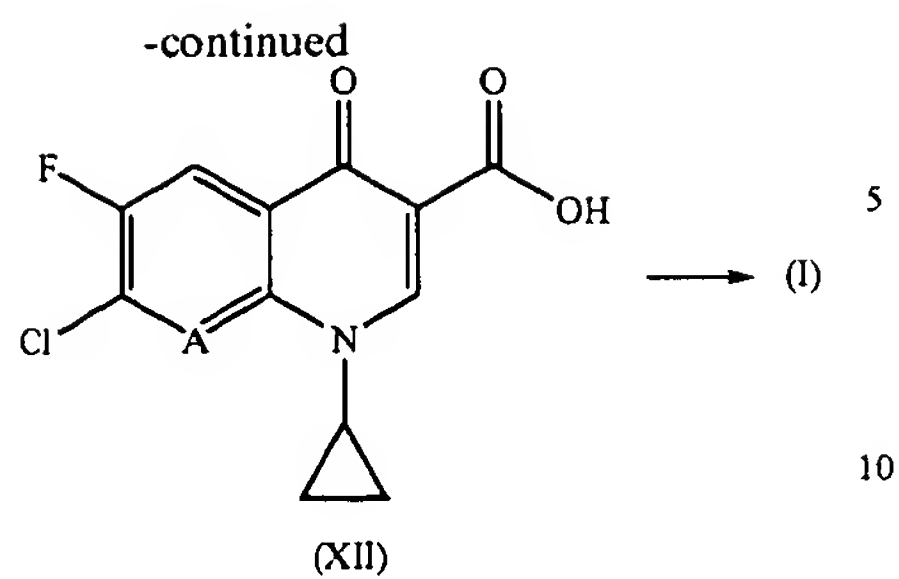
Z is especially preferably a CH<sub>2</sub> or a CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group.

Furthermore, W is preferably a piperidyl or a pyrrolidinyl group, wherein those groups may optionally be substituted by



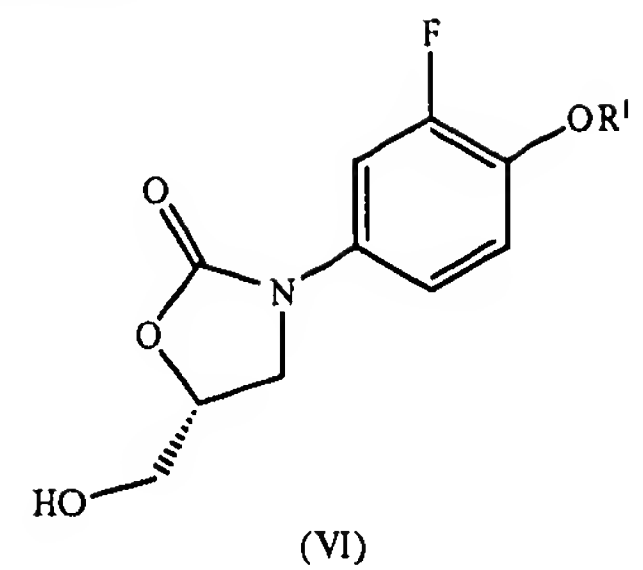
(XI)

7



8

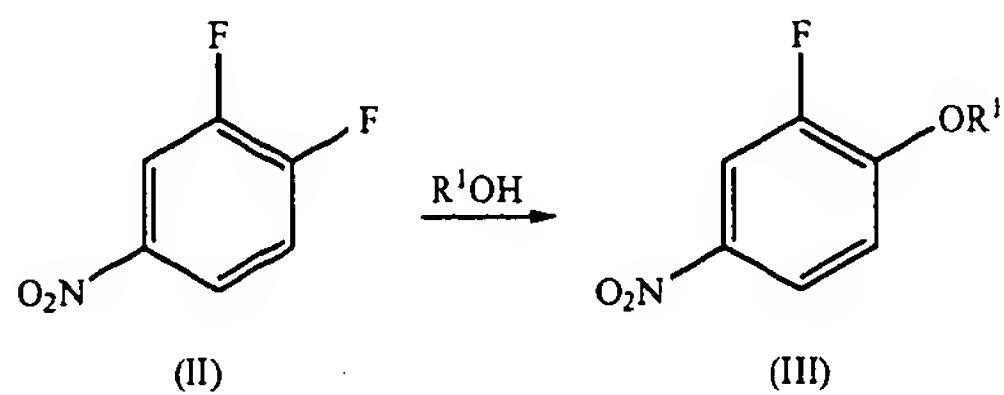
-continued



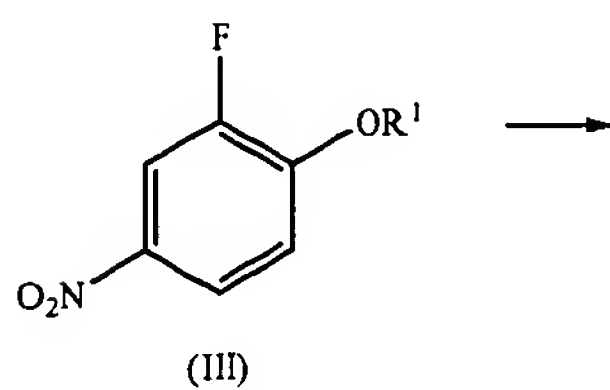
wherein compound (XI) is a compound according to the present invention and compound (XII) is preferably used in the form of a boron complex (for example in the form of a boron diacetate complex).

Reaction conditions preferred for that Step are: N-methylpyrrolidone, trimethylsilyl chloride, Hünig Base or  $K_2CO_3$ ,  $80^\circ C$ . Compounds according to the invention can be prepared, for example, by the following synthesis route:

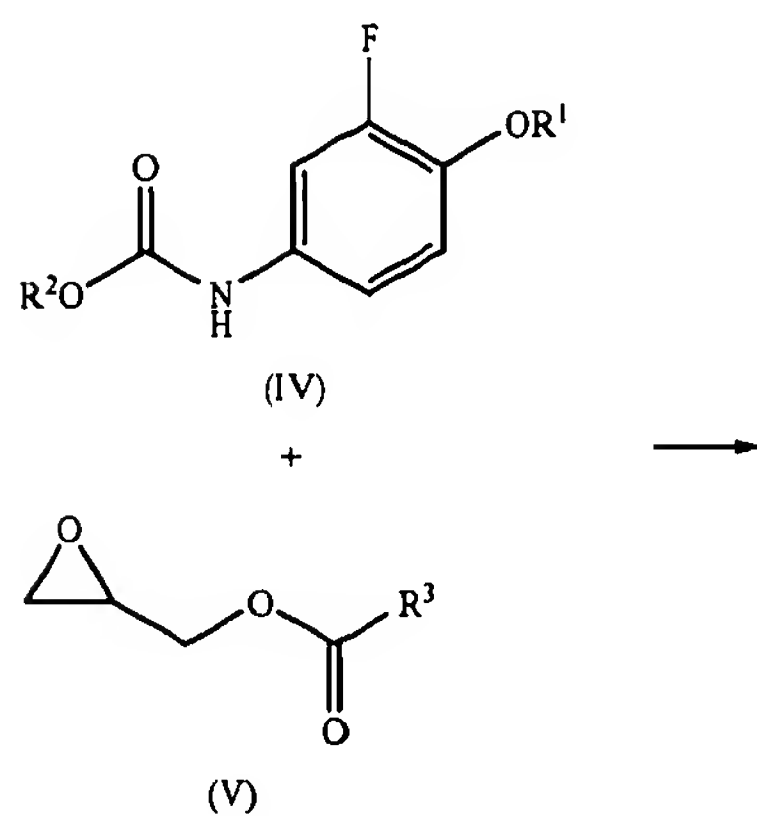
Step 1:



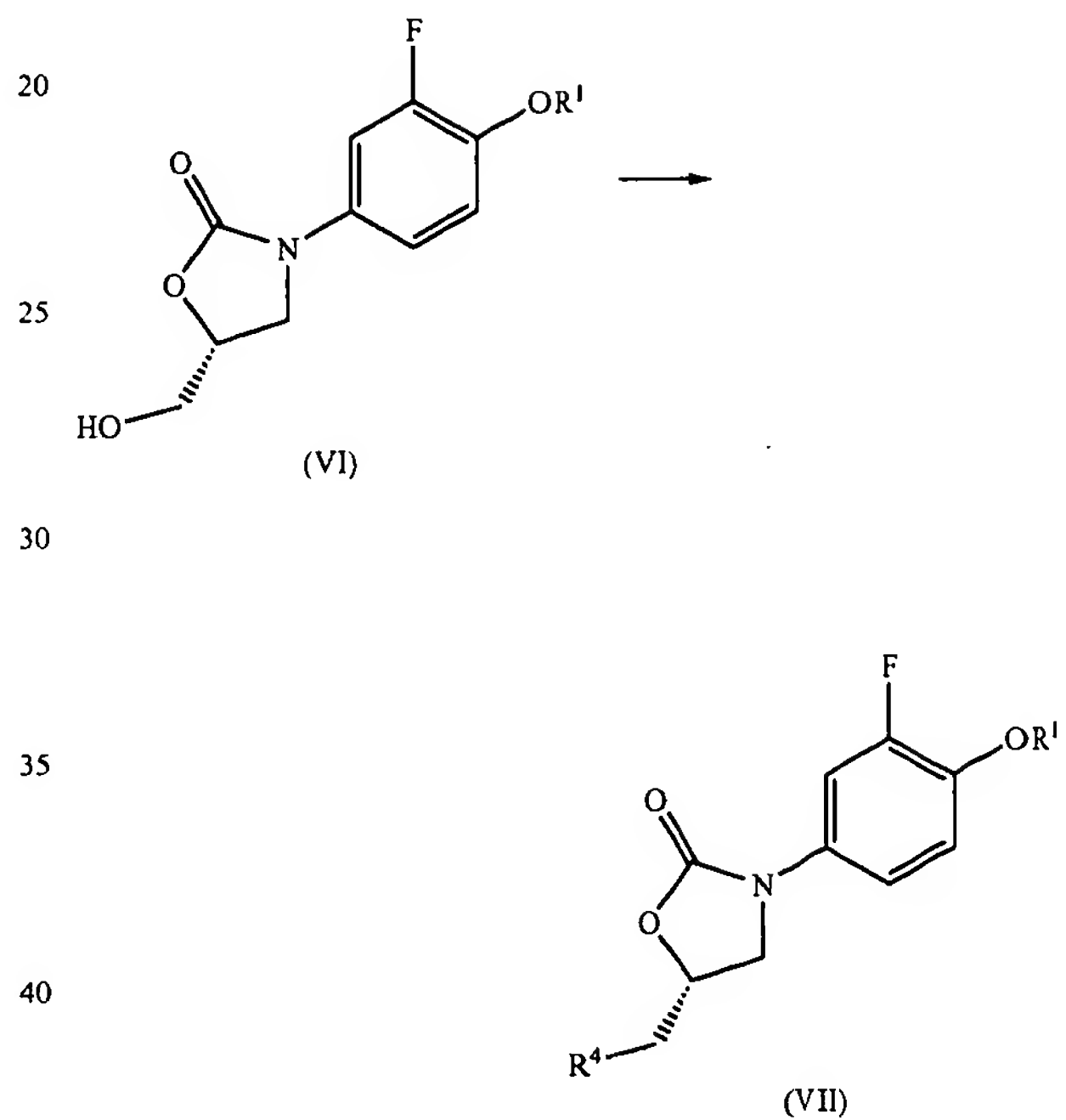
Step 2:



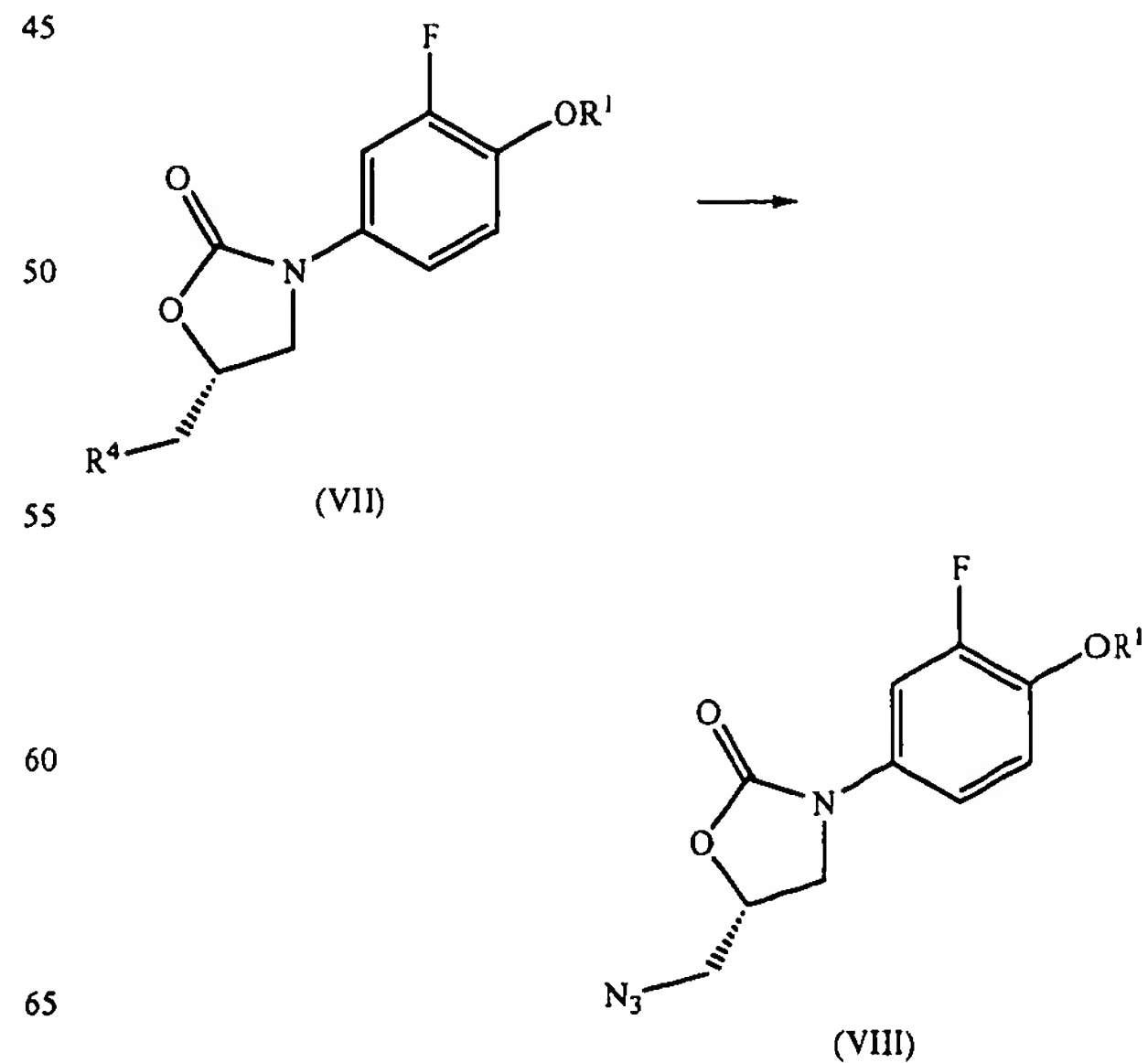
Step 3:



Step 4:



Step 5:

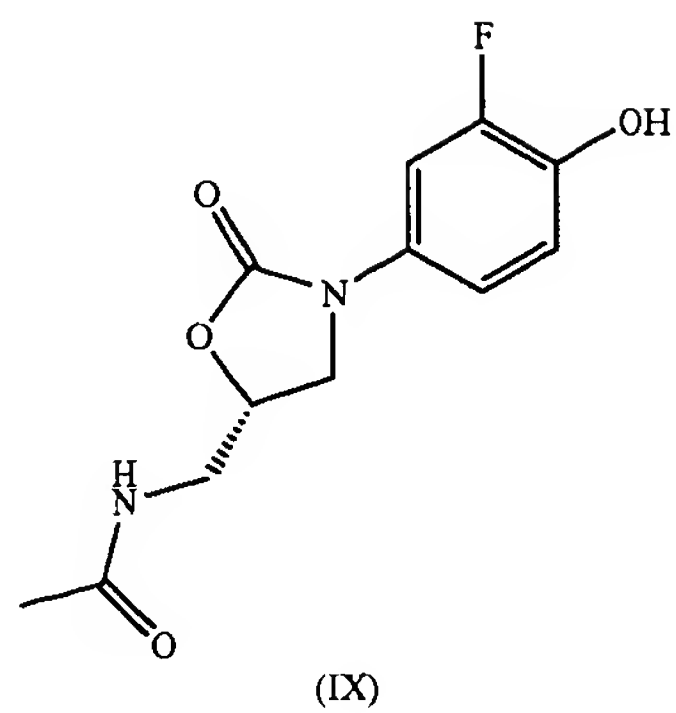
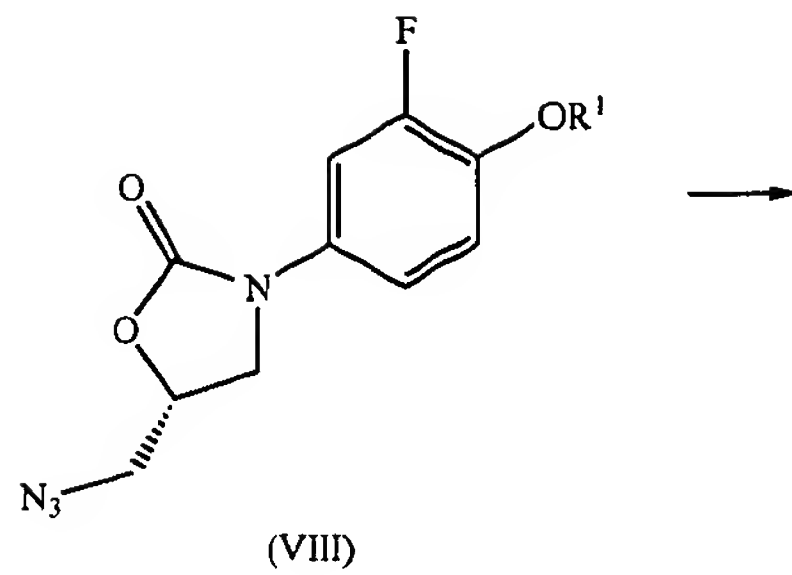




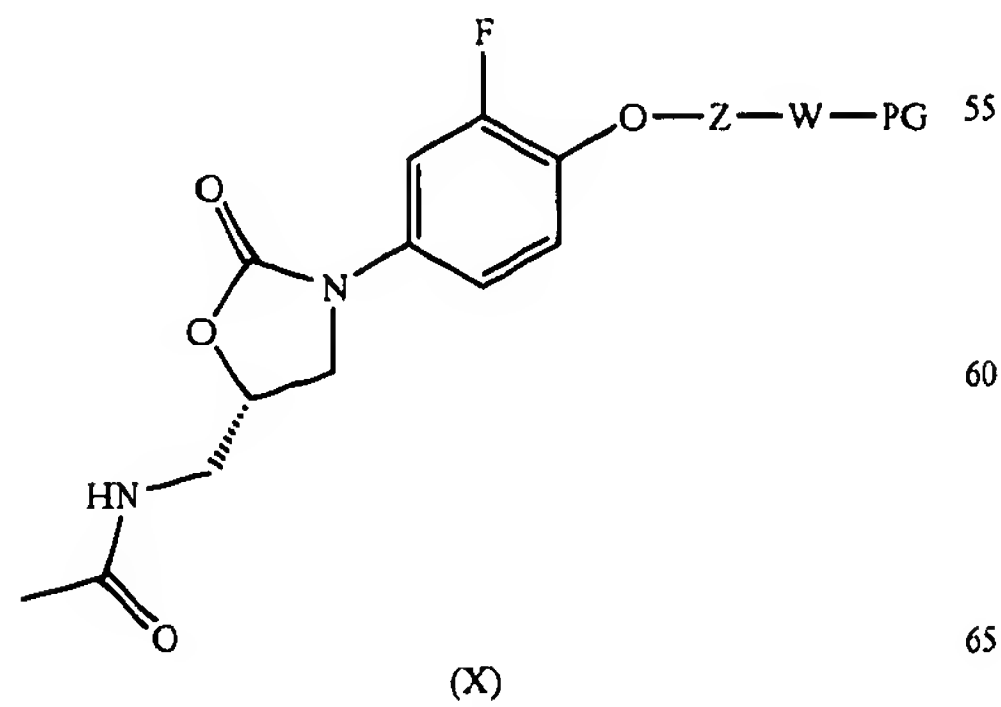
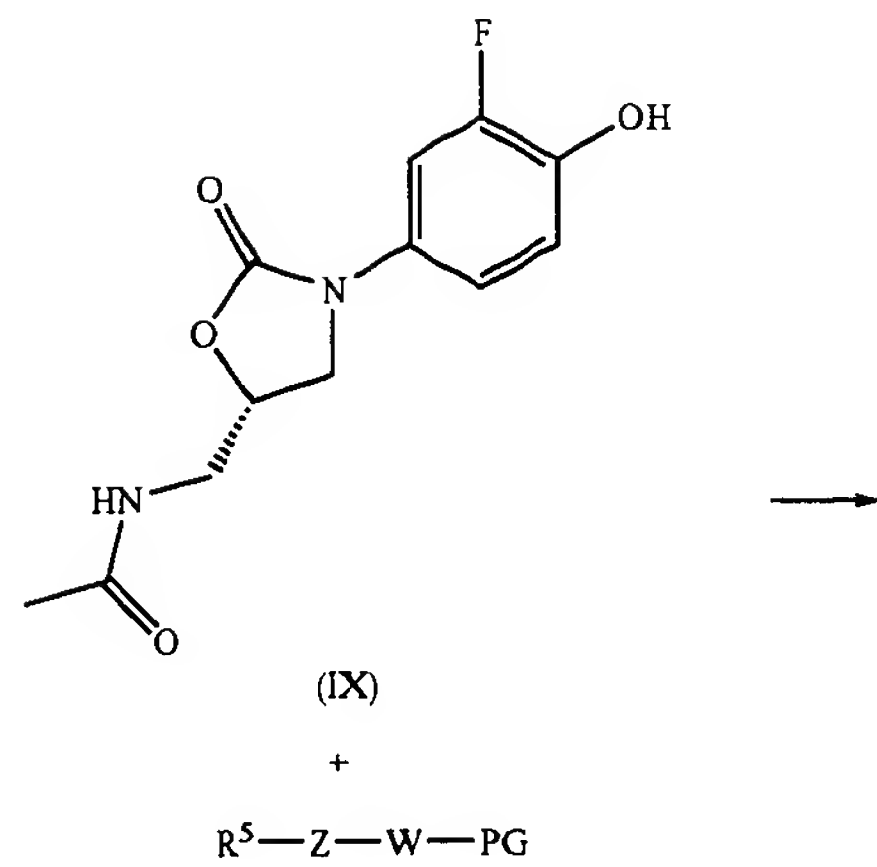
9

-continued

Step 6:



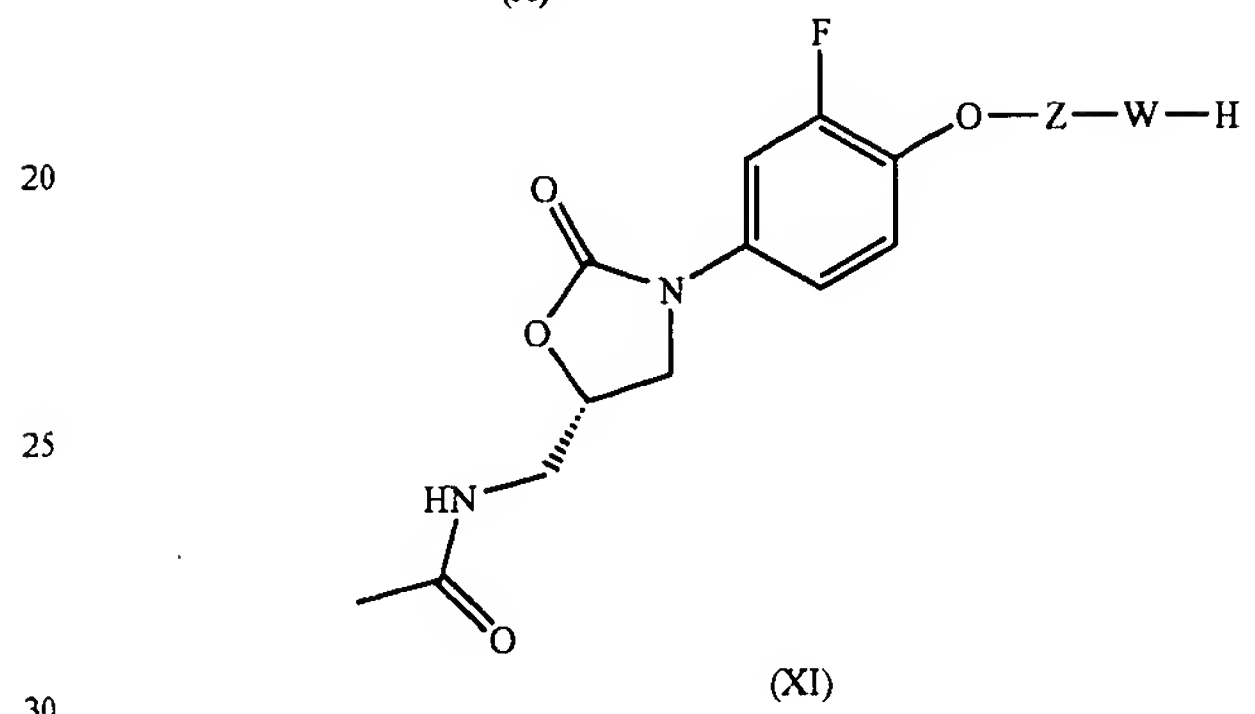
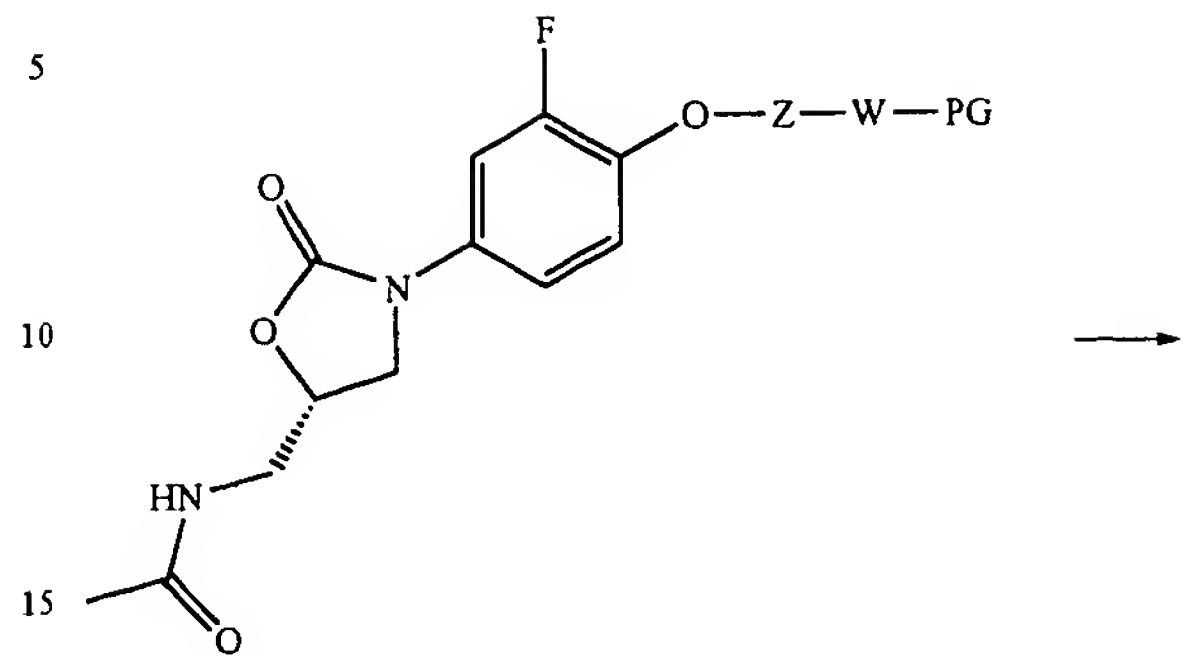
Step 7:



10

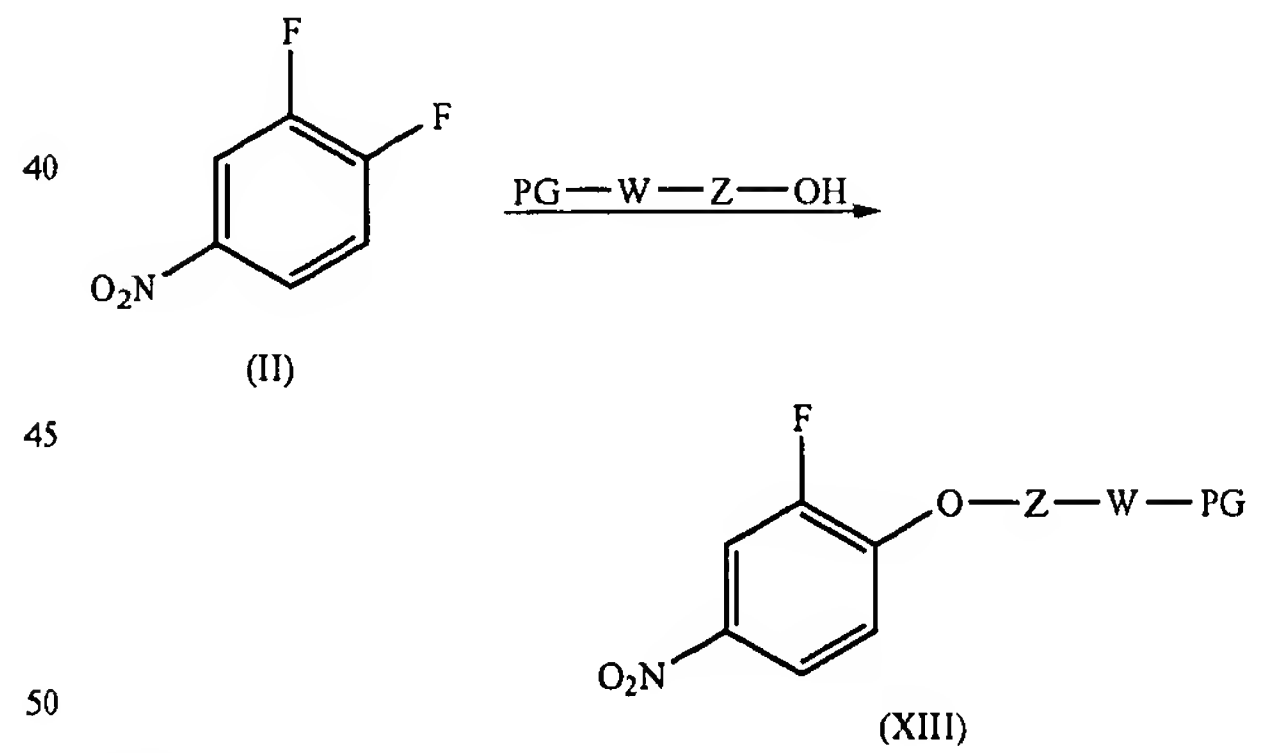
-continued

Step 8:

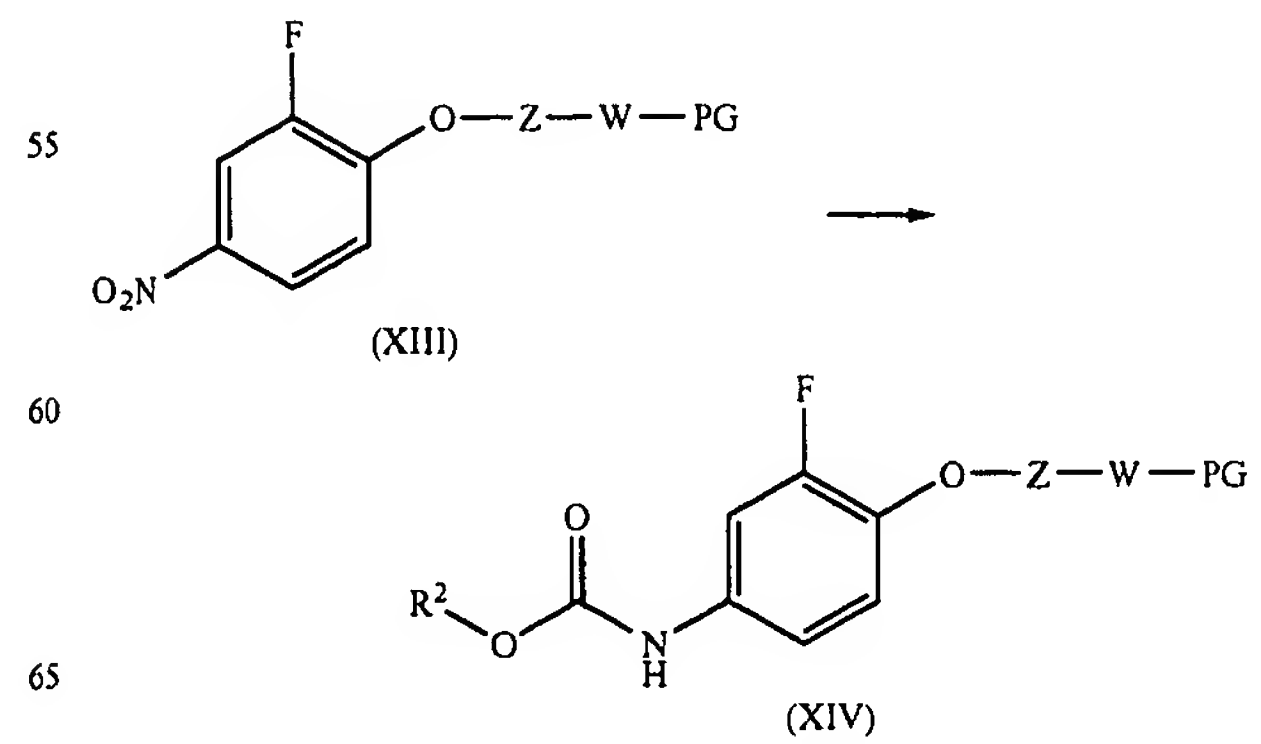


Alternatively, compounds of formula (ZP), or (XI), can be prepared by the following synthesis route:

Step 1:



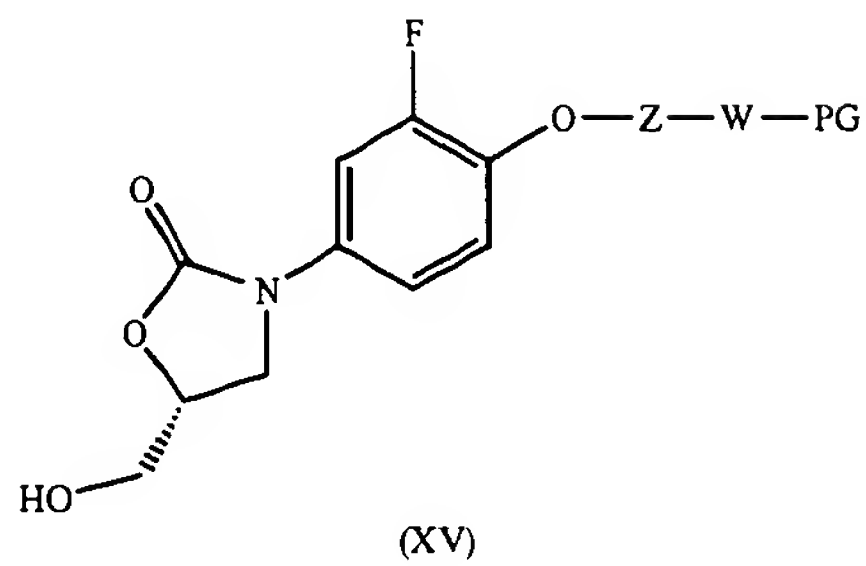
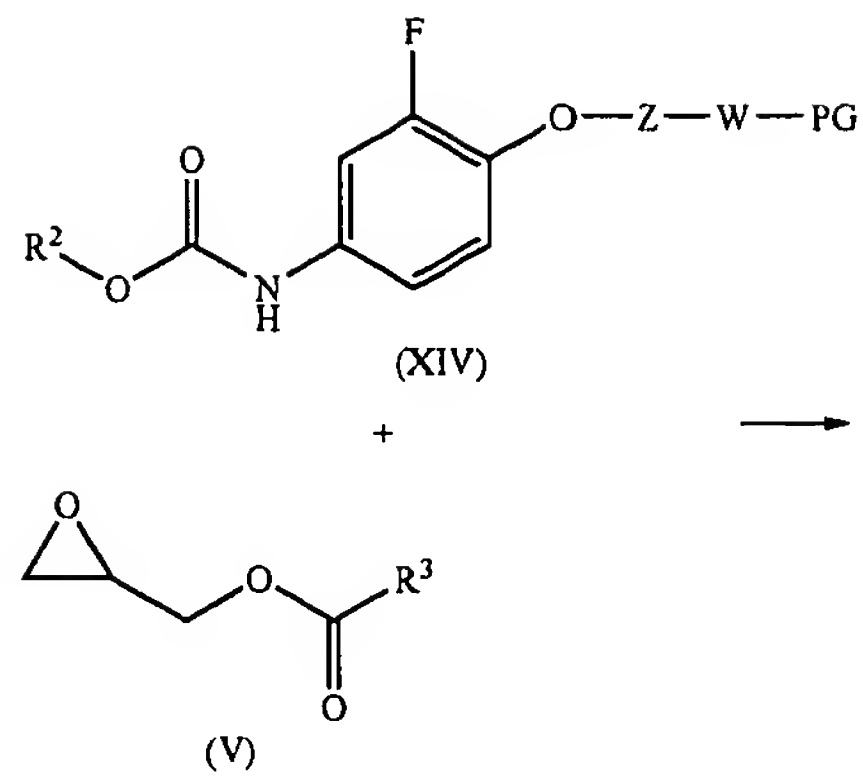
Step 2:



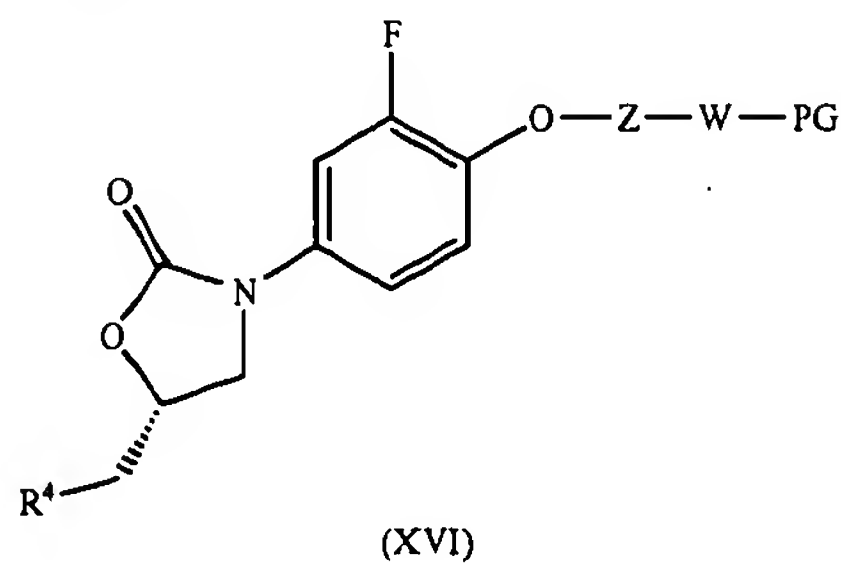
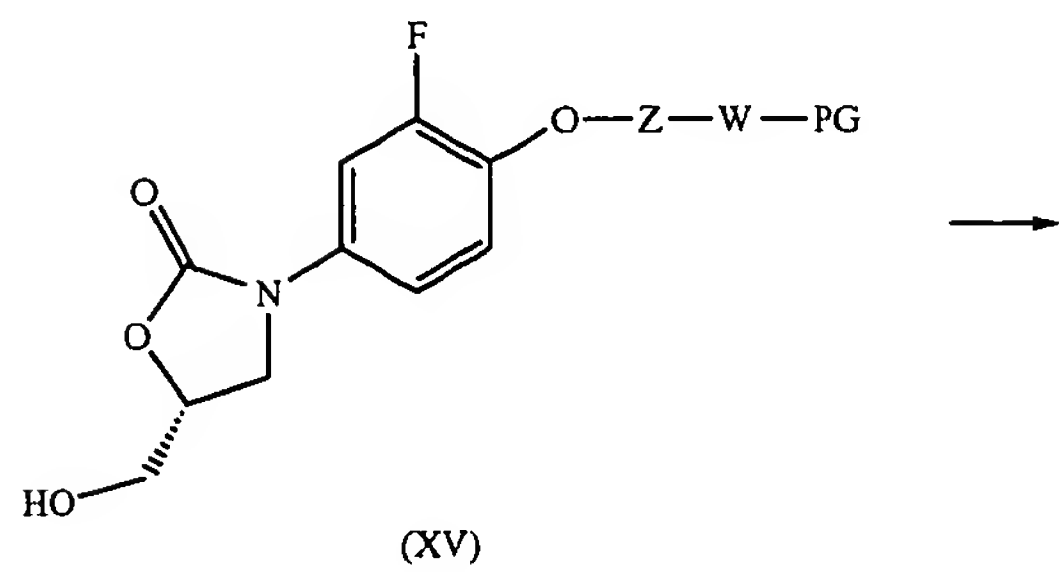
11

-continued

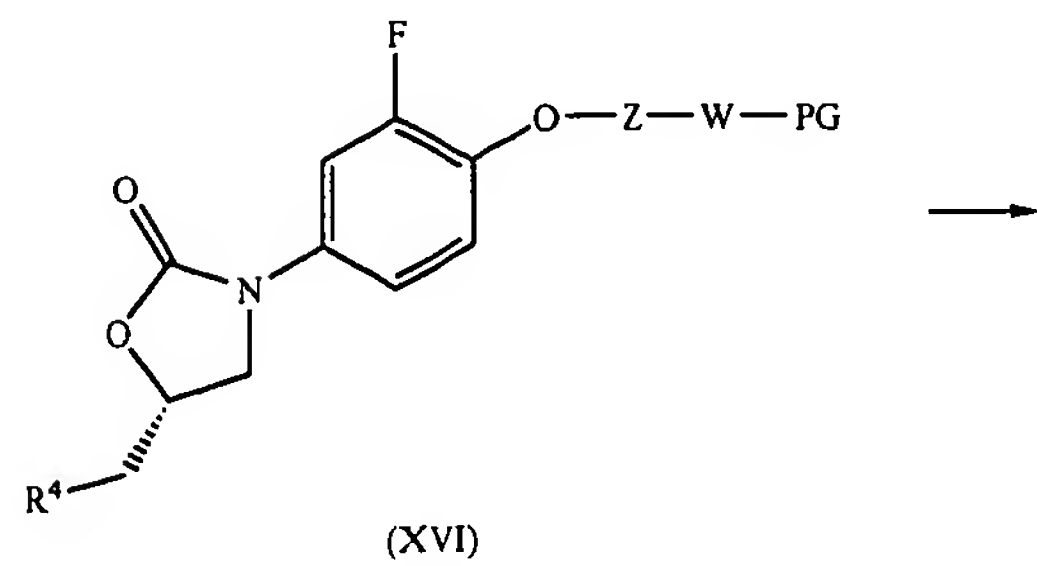
Step 3:



Step 4:

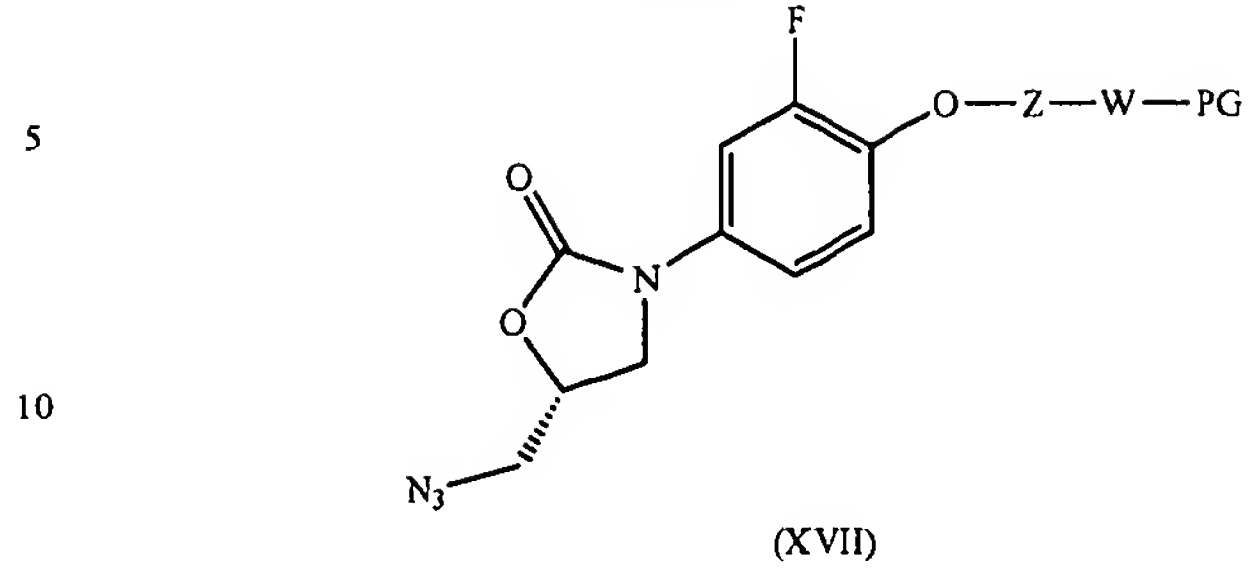


Step 5:

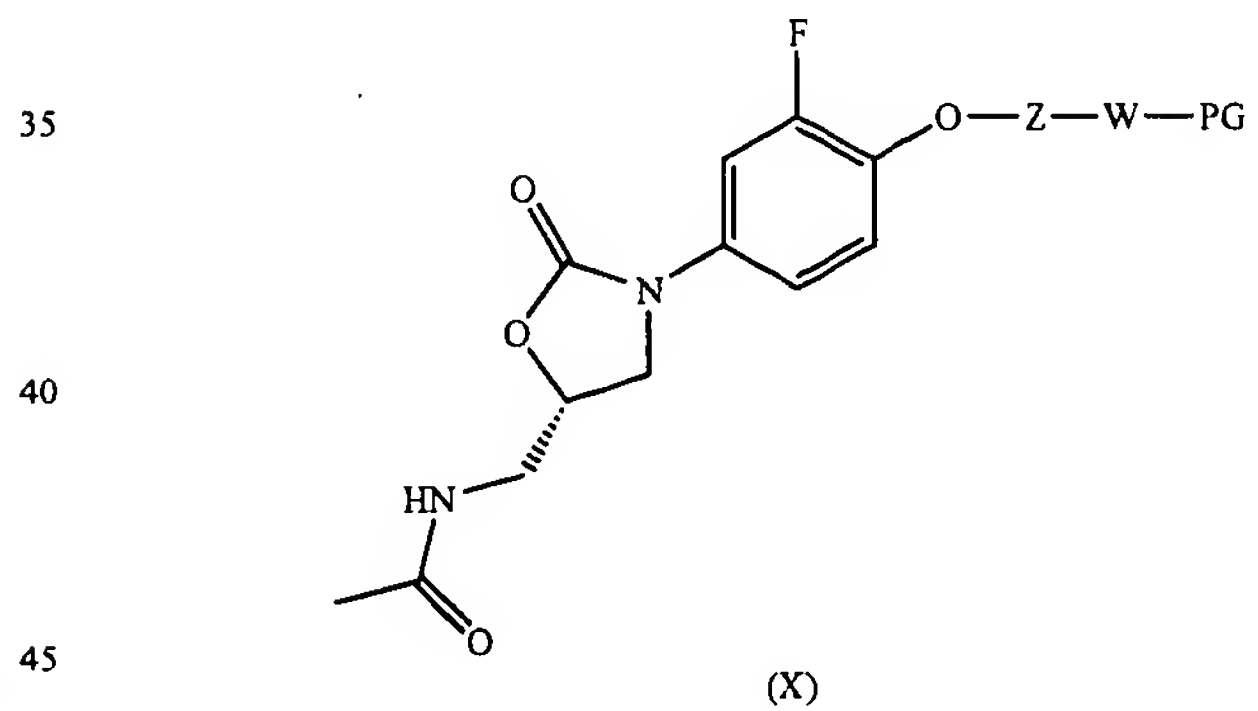
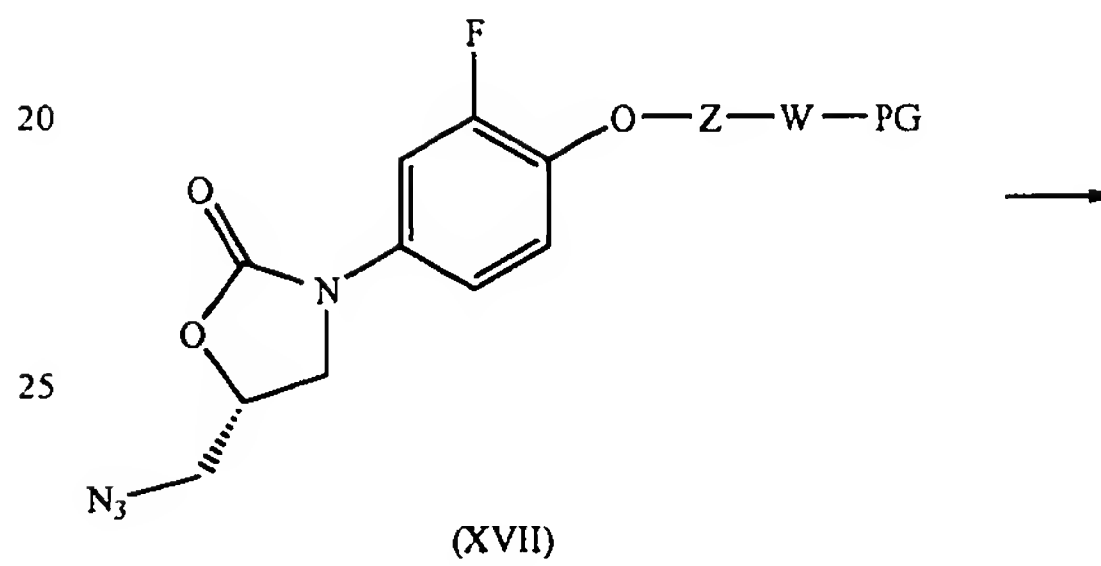


12

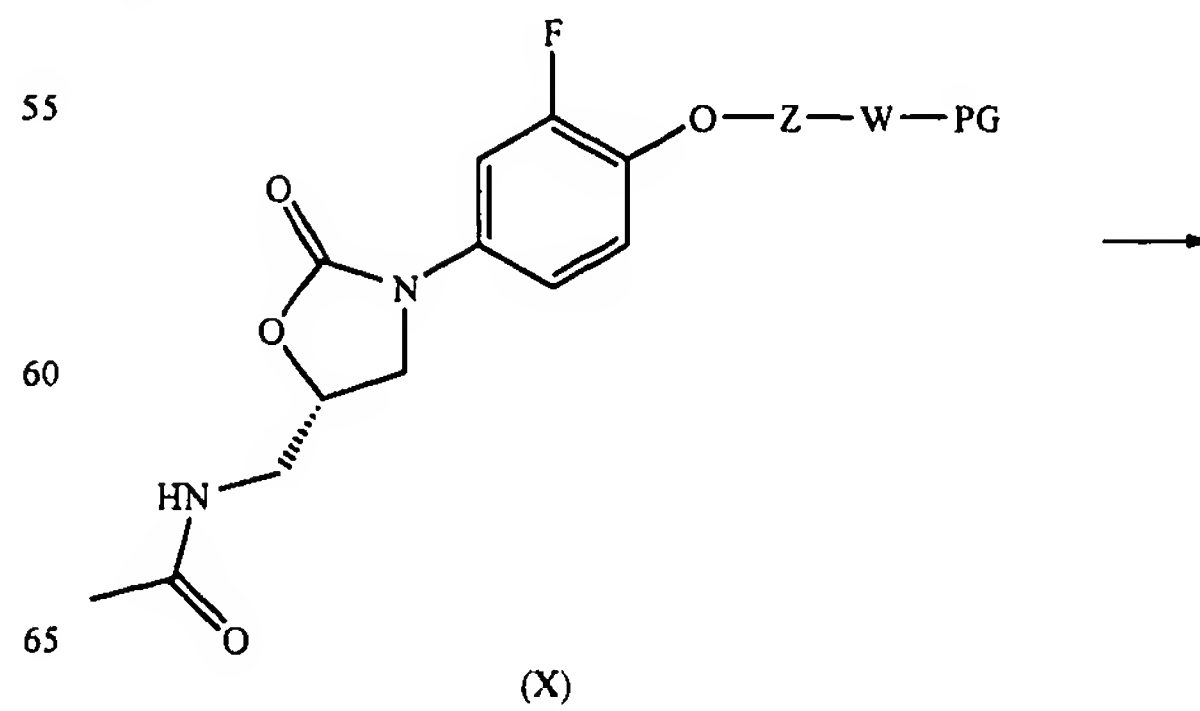
-continued



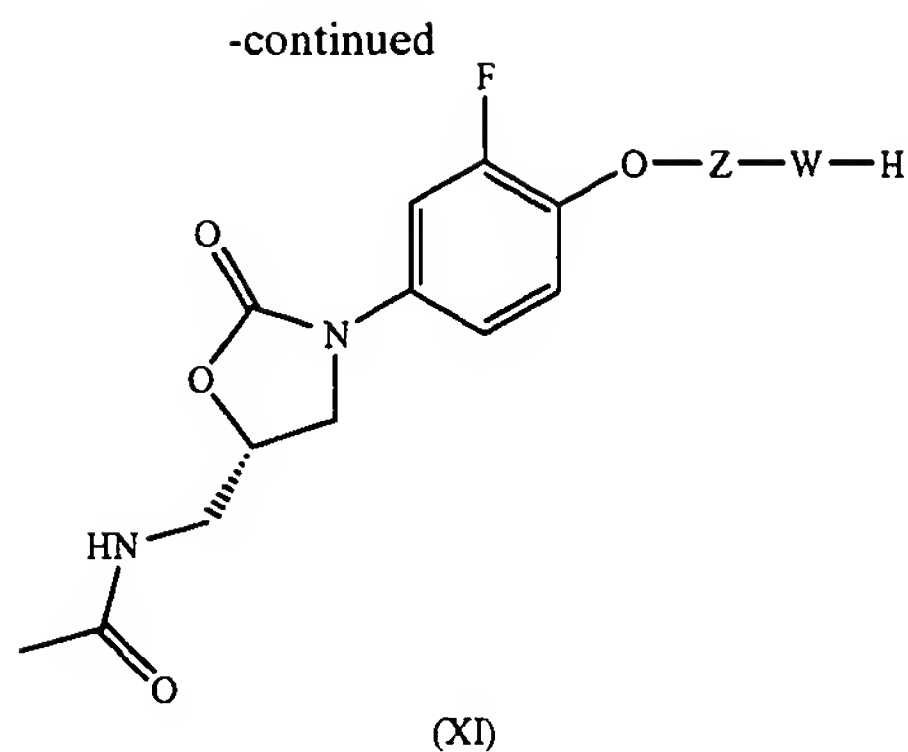
Step 6:



Step 7:



13



When, in that synthesis route, the protecting group PG chosen is the Cbz protecting group, Step 7 is not required, since compound (XI) is obtained directly in Step 6.

In the above formulae:

PG is a protecting group customary per se for amines; especially a benzyloxycarbonyl (Cbz) group;

R<sup>1</sup> is an optionally substituted benzyl (for example p-methoxybenzyl) or allyl group;

R<sup>2</sup> is a C<sub>1-4</sub>alkyl, an allyl or a benzyl group;

R<sup>3</sup> is a C<sub>1-4</sub>alkyl group;

R<sup>4</sup> is a mesyloxy, tosyloxy, triflyloxy or texyloxy group or a chlorine, bromine or iodine atom and

R<sup>5</sup> is a mesyloxy, tosyloxy, triflyloxy or texyloxy group or a chlorine, bromine or iodine atom.

Protecting groups are known to the person skilled in the art and are described, for example, in P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 and also in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1999. Common amino-protecting groups are, for example, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz, Z), benzyl (Bn), benzoyl (Bz), fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), allyloxycarbonyl (Alloc), trichloroethoxycarbonyl (Troc), acetyl or trifluoroacetyl groups.

In turn, R<sup>1</sup> is preferably a benzyl group.

In addition, R<sup>2</sup> is preferably a benzyl group.

Furthermore, R<sup>3</sup> is preferably an n-propyl group.

In turn, R<sup>4</sup> is preferably a mesyloxy group.

In addition, R<sup>5</sup> is preferably a mesyloxy group.

Preferred reactions conditions for the first synthesis route are:

For Step 1: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, potassium hydroxide, room temperature;

For Step 2: hydrogen/Pt/C; then Cbz-Cl, NaHCO<sub>3</sub>, acetone/water; both at room temperature;

For Step 3: (R)-glycidyl butyrate (V), n-BuLi, -60° C. or LDA, -15° C.;

For Step 4: methylsulphonyl chloride, triethylamine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

For Step 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, catalytic amounts of Bu<sub>4</sub>NI, 90° C.;

For Step 6: hydrogen/Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH; then AcOH, Ac<sub>2</sub>O; both at room temperature;

For Step 7: dimethylformamide (DMF), sodium hydride, 70° C.;

For Step 8: H<sub>2</sub>/Pd (OH)<sub>2</sub>, THF, methanol, room temperature;

Preferred reaction conditions for the second synthesis route are:

For Step 1: Mitsunobu reaction or base (for example NaH), DMF, tosylate of PG-W-Z-OH;

For Step 2: hydrogen/Pt/C; then Cbz-Cl, NaHCO<sub>3</sub>, acetone/water; both at room temperature or Sn, HCl;

14

For Step 3: (R)-glycidyl butyrate (V), n-BuLi, -60° C. or LDA, -15° C.;

For Step 4: methylsulphonyl chloride, triethylamine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

For Step 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, catalytic amounts of Bu<sub>4</sub>NI, 90° C.;

For Step 6: hydrogen/Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH; then AcOH, Ac<sub>2</sub>O; both at room temperature;

There are described in the following Examples the synthesis of compounds of formula (ZP) and the use thereof in the synthesis of compounds of formula (I).

## EXAMPLES

### Example 1

7-(4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminoethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

Step 1: (4-Benzyloxy-3-fluorophenyl)-carbamic acid benzyl ester

A mixture of 34.9 g of 1-benzyloxy-2-fluoro-4-nitrobenzene (WO 03 064413) (MW: 247.28, 141 mmol) and 340 mg of platinum (5% on activated carbon) in 350 ml of ethyl acetate was stirred at RT and normal pressure under a hydrogen atmosphere. The course of the reaction was monitored by HPLC and the reaction was terminated after 20 h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure using a rotary evaporator. The oily residue was dissolved in 500 ml of acetone and 250 ml of a saturated sodium hydrogen carbonate solution and 17.5 g of sodium hydrogen carbonate (MW: 84.01, 208 mmol) were added. The mixture was cooled to 5° C. and 26.08 g of benzyl chloroformate (MW: 170.59, 152 mmol) were added dropwise. The mixture was then stirred for 2 h at RT and the course of the reaction was monitored by TLC (hexane/ethyl acetate 3:1). The acetone was removed under reduced pressure, 500 ml of water were added to the residue, and the solid material was filtered off. The crystals were washed with 500 ml of water and dried.

Yield: 48.05 g, 95.8%. MS: 352.5 (M+H)<sup>+</sup>, 350.8, (M-H)<sup>-</sup>. Method: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Step 2: (5R)-3-(4-Benzyloxy-3-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one

A stirred solution of 17.5 g of (4-benzyloxy-3-fluorophenyl)-carbamic acid benzyl ester (MW: 351.38, 50 mmol) in 30 ml of dry tetrahydrofuran was cooled to -78° C. using a dry ice/acetone bath. 22.8 ml of a 2.3M n-butyllithium solution in n-hexane (52.5 mmol) were added dropwise and the reaction mixture was stirred at -78° C. for 15 min. 7.92 g of R(-)-glycidyl butyrate (MW: 144.17, 60 mmol) were added and the reaction mixture was heated to RT. The reaction was monitored by HPLC, then quenched with a saturated ammonium chloride solution and diluted with 100 ml of ethyl acetate. The organic phase was washed with 200 ml of water and 200 ml of saturated sodium chloride solution. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallised from 200 ml of ethyl acetate/hexane (1/1).

## 15

The solid material obtained was recrystallised from 150 ml of ethyl acetate/dichloromethane (9/1). The colourless crystals were collected and dried.

Yield: 10.4 g, 65.5%. MS: 318.1 (M+H)<sup>+</sup>. Method: ESI<sup>+</sup>.

Step 3: (5S)-5-Azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorophenyl)-oxazolidin-2-one

4.32 g of methanesulphonyl chloride (MW: 114.55, 37.82 mmol) were added at 10° C., with stirring, to a mixture of 10 g of (5R)-3-(4-benzyloxy-3-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one (MW: 317.32, 31.51 mmol) and 4.78 g of triethylamine (MW: 101.19, 47.26 mmol) in 300 ml of dichloromethane. The reaction mixture was stirred at RT for 1 h and the course of the reaction was monitored by TLC (ethyl acetate/hexane 1/1). The reaction was quenched with 100 ml of water and the organic phase was washed with 100 ml of saturated sodium chloride solution. The organic phase was dried over magnesium sulphate and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 100 ml of dimethylformamide and 5.12 g of sodium azide (MW: 65.01, 78.7 mmol) and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide was added. The suspension was stirred overnight at 90° C. The course of the reaction was monitored by HPLC. The dimethylformamide was removed under reduced pressure using a rotary evaporator, the residue was dissolved in 200 ml of dichloromethane and the organic phase was washed in succession with 100 ml of water and 100 ml of saturated sodium chloride solution. The dichloromethane solution was dried over magnesium sulphate and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallised from 150 ml of ethyl acetate/hexane 1/1. Yield: 10.4 g, 97%. MS: 343.1 (M+H)<sup>+</sup>. Method: ESI<sup>+</sup>.

Step 4: N-[(5S)-{3-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamide

A suspension of 10.4 g of (5S)-5-azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorophenyl)oxazolidin-2-one (MW: 342.33, 30.38 mmol) and 1.5 g of palladium (10% on activated carbon) in 400 ml of a 1:1 methanol:ethyl acetate mixture was stirred for two days at room temperature under a hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 100 ml of acetic acid and 3.72 g of acetic anhydride (MW: 102.09, 36.45 mmol) were added. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was recrystallised from a 1:1 ethyl acetate:hexane mixture. Yield: 6.76 g, 83%. MS: 269.4 (M+H)<sup>+</sup>, 267.3, (M-H)<sup>-</sup>. Method: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Step 5: 4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenoxymethyl}-4-hydroxypiperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

A suspension of 22.72 g of 1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octane-6-carboxylic acid benzyl ester (WO 98 03507) (MW: 247.29, 92 mmol), 21.45 g of N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamide (MW: 268.246, 80 mmol) and 16.58 g of potassium carbonate (MW: 138.20, 120 mmol) in 150 ml of dimethylformamide was stirred at 100° C. for 7 h. The course of the reaction was monitored by TLC (dichloromethane/methanol 9:1). The dimethylformamide was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in 600 ml of a 9:1 mixture of dichloromethane:methanol. The organic phase was washed with 400 ml of water and 400 ml of saturated sodium chloride

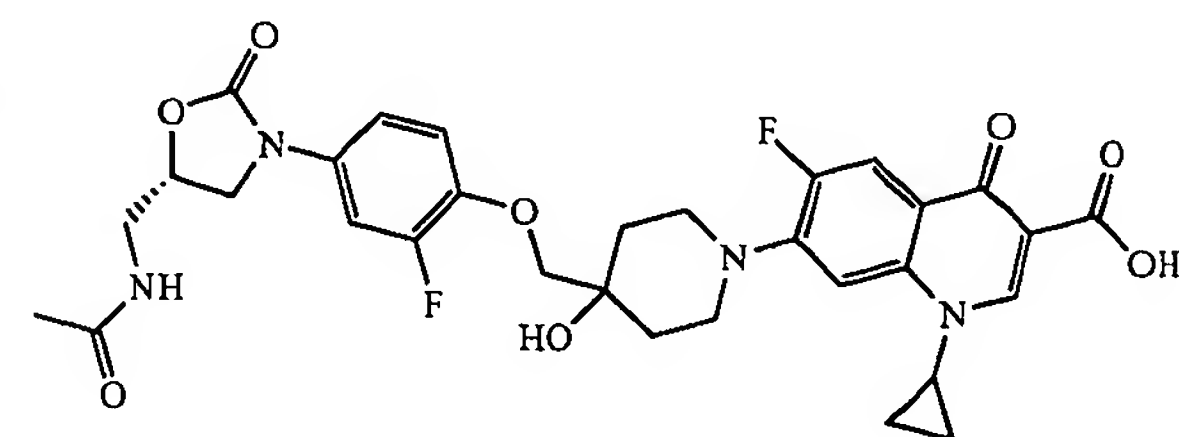
## 16

solution, dried with magnesium sulphate and filtered and the filtrate was diluted with 250 ml of ethyl acetate. The mixture was concentrated under reduced pressure to a final volume of 400 ml. The mixture was stirred overnight at RT. The crystals were then filtered off and washed in succession with 150 ml of ethyl acetate and 100 ml of pentane. Yield: 31.65 g, 76.7%. MS: 516.8 (M+H)<sup>+</sup>, Method: ESI<sup>+</sup>.

Step 6: N-[(5S)-3-[3-Fluoro-4-(4-hydroxypiperidin-4-yl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamide

A suspension of 31 g of 4-{4-[(5S)-5-(acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenoxymethyl}-4-hydroxypiperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (MW: 515.54, 60.13 mmol) and 2.5 g of palladium (10% on activated carbon) in 310 ml of methanol and 150 ml of ethyl acetate was stirred for 4 h under a hydrogen atmosphere. The course of the reaction was monitored by TLC (ethyl acetate). The suspension was diluted with 300 ml of methanol, heated to 40° C., and the catalyst was filtered off through a fibreglass filter paper. The filtrate was concentrated to 150 ml, diluted with 300 ml of ethyl acetate and concentrated again to 200 ml. 200 ml of diethyl ether were added and the suspension was cooled, with stirring, to 0° C. The solid material was collected and dried. Yield: 21.6 g, 94.3%. MS: 382.6 (M+H)<sup>+</sup>, Method: ESI<sup>+</sup>.

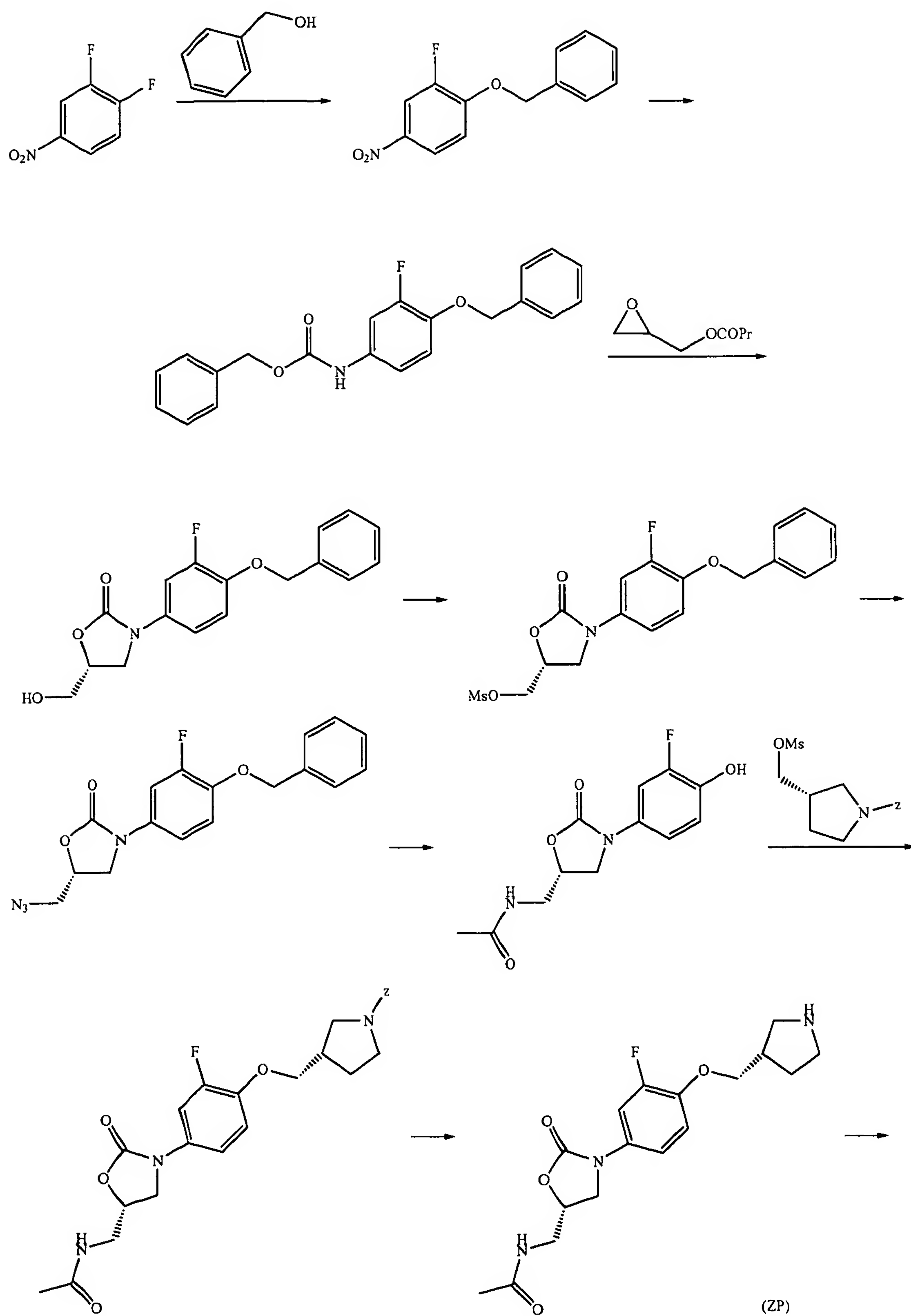
Step 7: 7-(4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenoxymethyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclo-propyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid



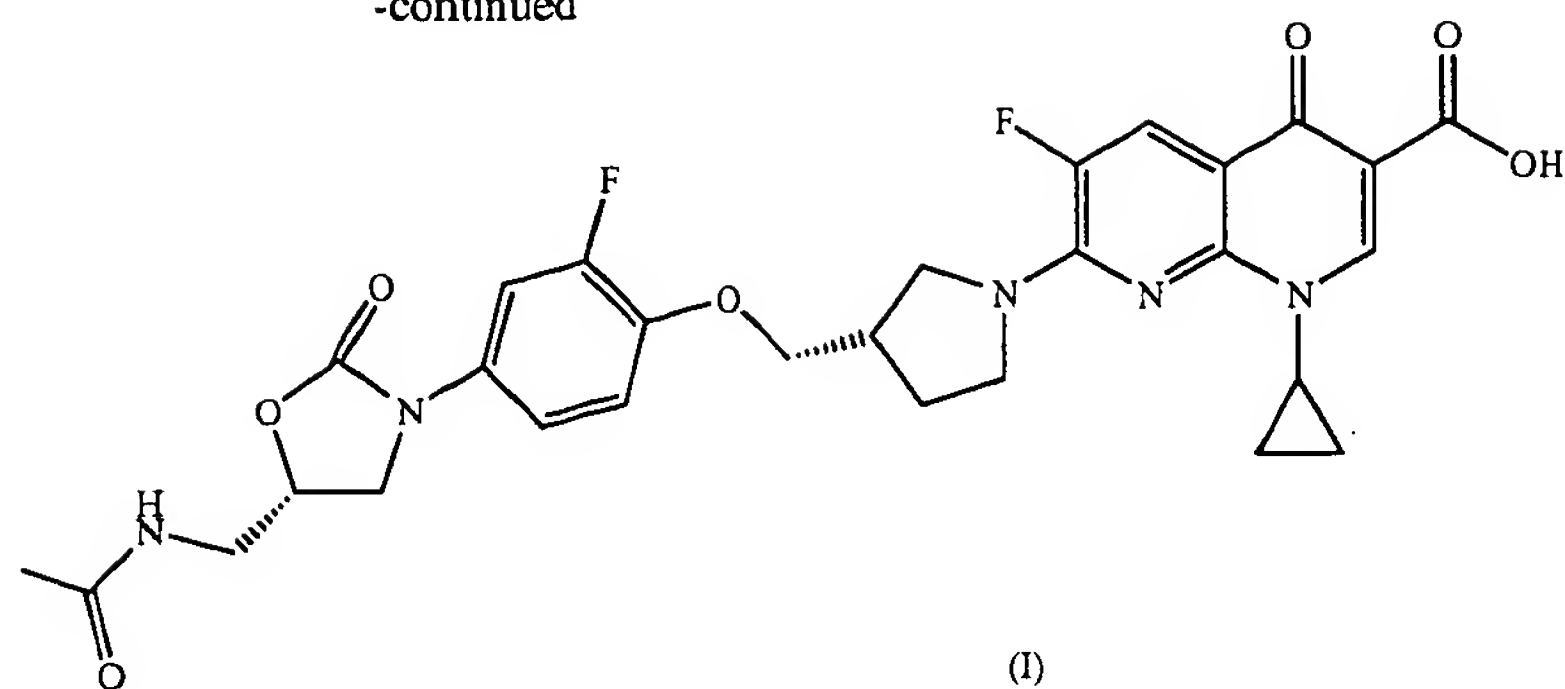
67.81 g of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid/boron diacetate/complex (MW: 410.57, 0.165 mol) were added to a solution of 60 g of N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-hydroxypiperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamide (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, MW: 381.40, 0.157 mol) and 26.87 ml of ethyldiisopropylamine (MW: 129.25, 0.157 mol) in 300 ml of N-methylpyrrolidin-2-one and the mixture was stirred for 5 h at 80° C. The N-methylpyrrolidin-2-one was concentrated under reduced pressure using a rotary evaporator and the residue was dissolved in 300 ml of methanol. Drying agent hydrogen chloride was conveyed through the solution for 30 min. at 10° C. The solution was stirred at RT, a yellow solid being precipitated. The conversion of the boron complex into the free acid was monitored by HPLC. The mixture was diluted with 300 ml of ethyl acetate. The solid material was filtered off and washed with 100 ml of ethyl acetate/methanol (8/2) and 100 ml of ethyl acetate. The yellow solid material was dried, leaving behind 86.4 g of a yellow solid. The solid was dissolved in 200 ml of dimethyl sulphoxide at 40° C. and, with stirring, the yellow solution was poured into 1000 ml of water. The yellow solid was collected, washed with water and dried. Yield: 73 g, 74.5%. MS: 627.8 (M+H)<sup>+</sup>, 625.8 (M+H)<sup>-</sup>, Method: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

17  
Example 2

18



-continued

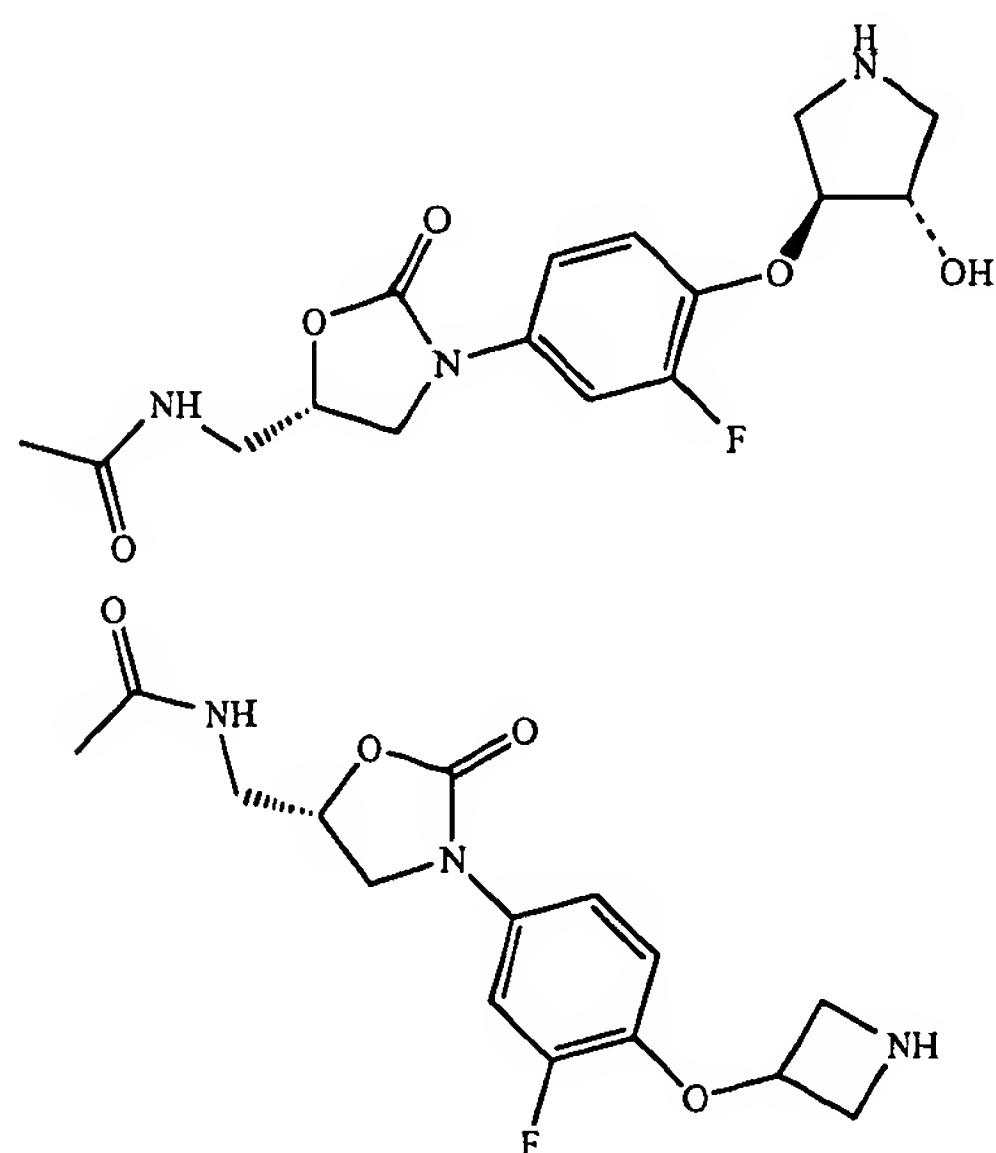


## Reaction conditions:

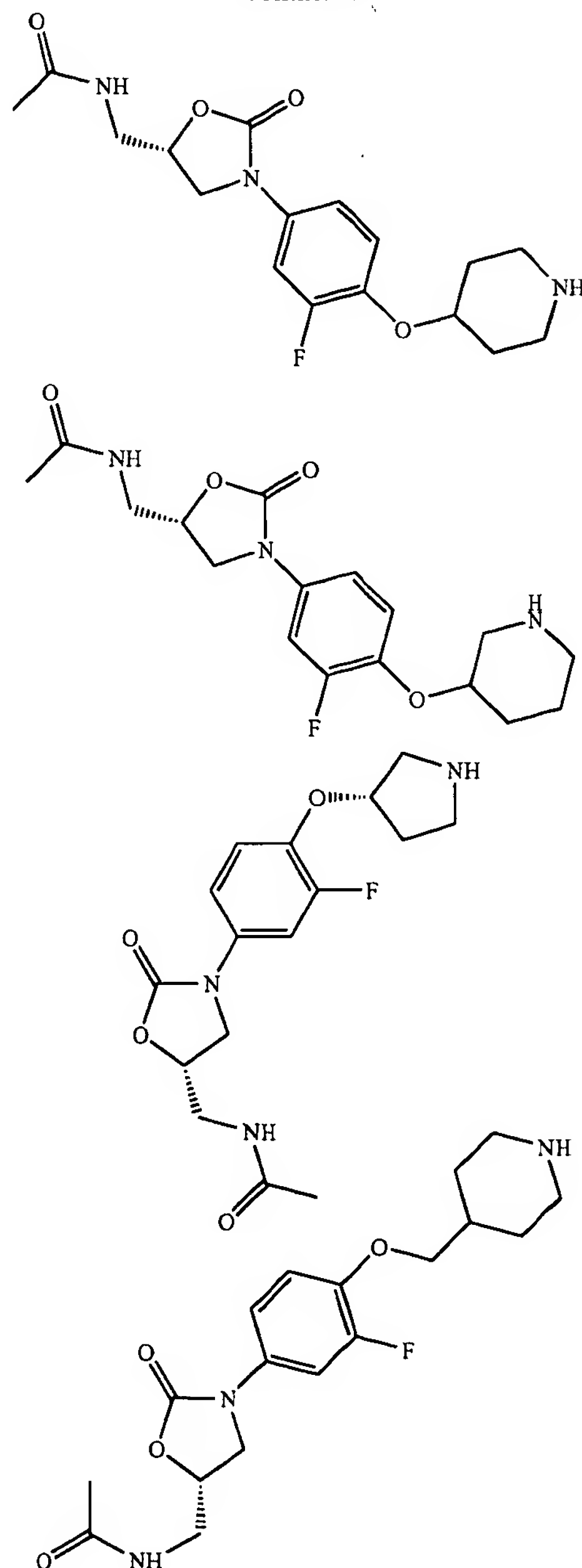
Step 1:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , KOH (50%), 3 h, RT; 97%. Step 2:  $\text{H}_2$ , Pt/C, 20 h, RT; then Cbz-Cl, acetone/water,  $\text{NaHCO}_3$ , 12 h, RT, 98%. Step 3: n-BuLi,  $-60^\circ\text{C}$ ., 24 h, 80%. Step 4: MsCl, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 100%. Step 5:  $\text{NaN}_3$  in DMF,  $90^\circ\text{C}$ ., cat.  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , 5 h, 90%. Step 6:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , THF, MeOH, 24 h, then AcOH,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , RT, 2 h, 70%. Step 7: DMF, NaH,  $70^\circ\text{C}$ ., 12 h, 75%. Step 8:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , MeOH, THF, 24 h, RT, 100%. Step 9: N-methylpyrrolidinone, 1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthydrin-3-carboxylic acid (commercially available), TMSCl, Hünig base or  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $80^\circ\text{C}$ ., 5 h, 80%.

In none of those Steps is chromatographic separation required.

The following compounds (ZP), or (X), were prepared analogously to the above-described process using suitable starting materials. In the case of compounds containing free OH groups, there were also prepared compounds in which those OH groups are provided with protecting groups (for example acetate, benzoate, MOM ether or isopropylidene).



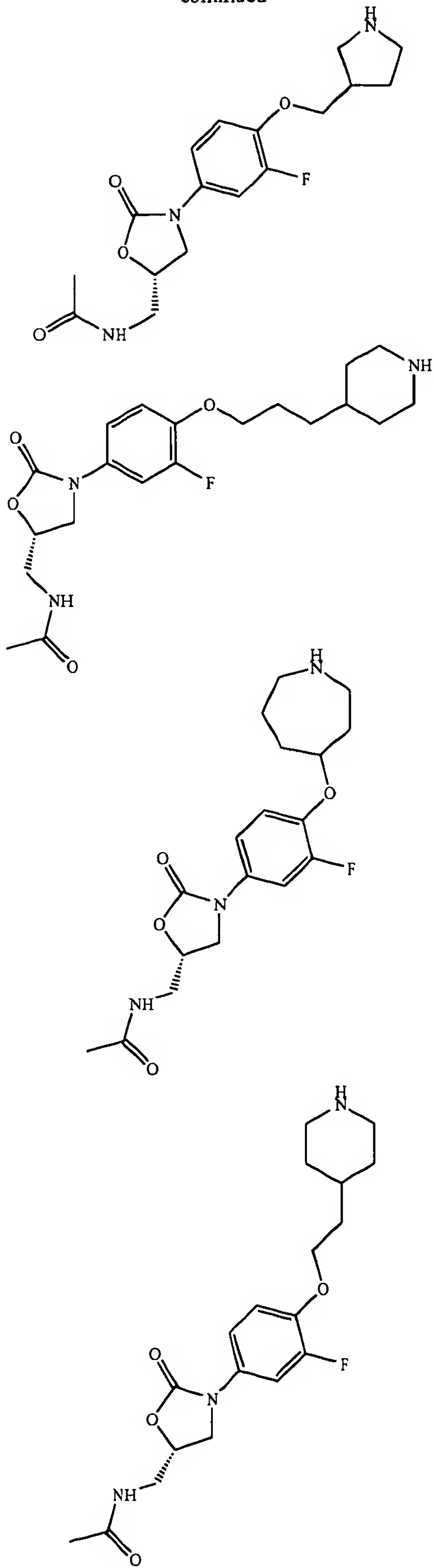
-continued





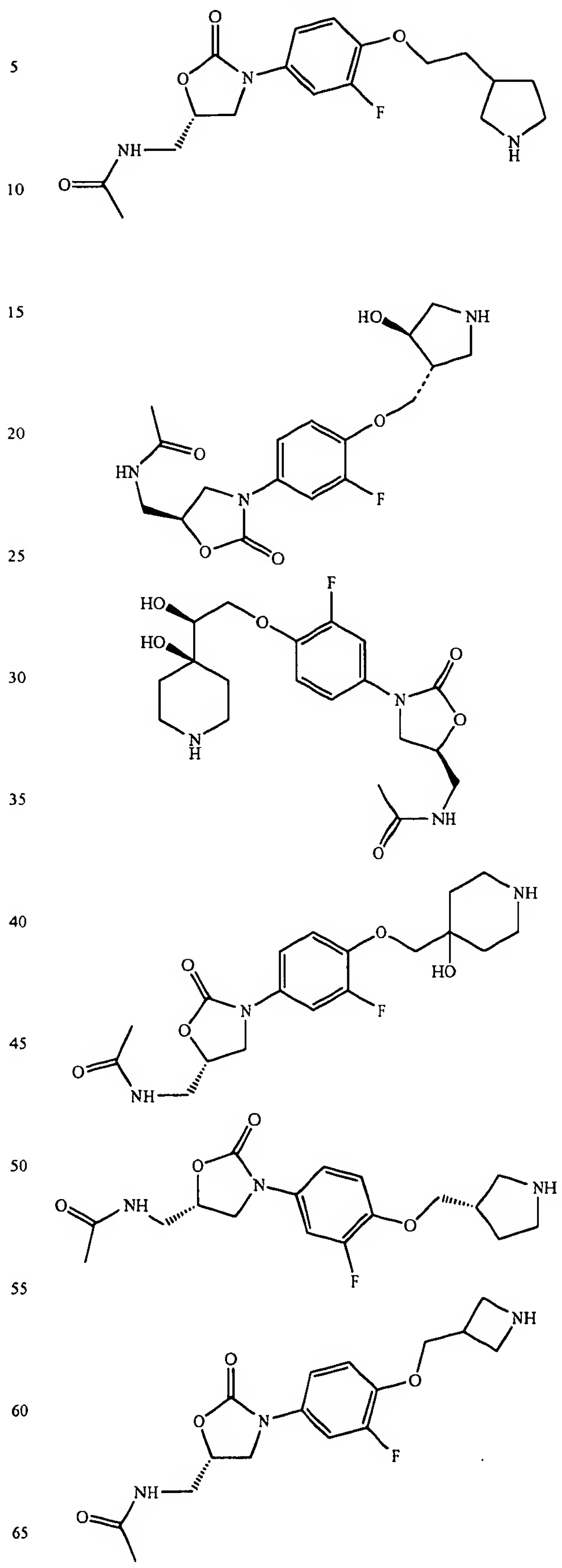
21

-continued



22

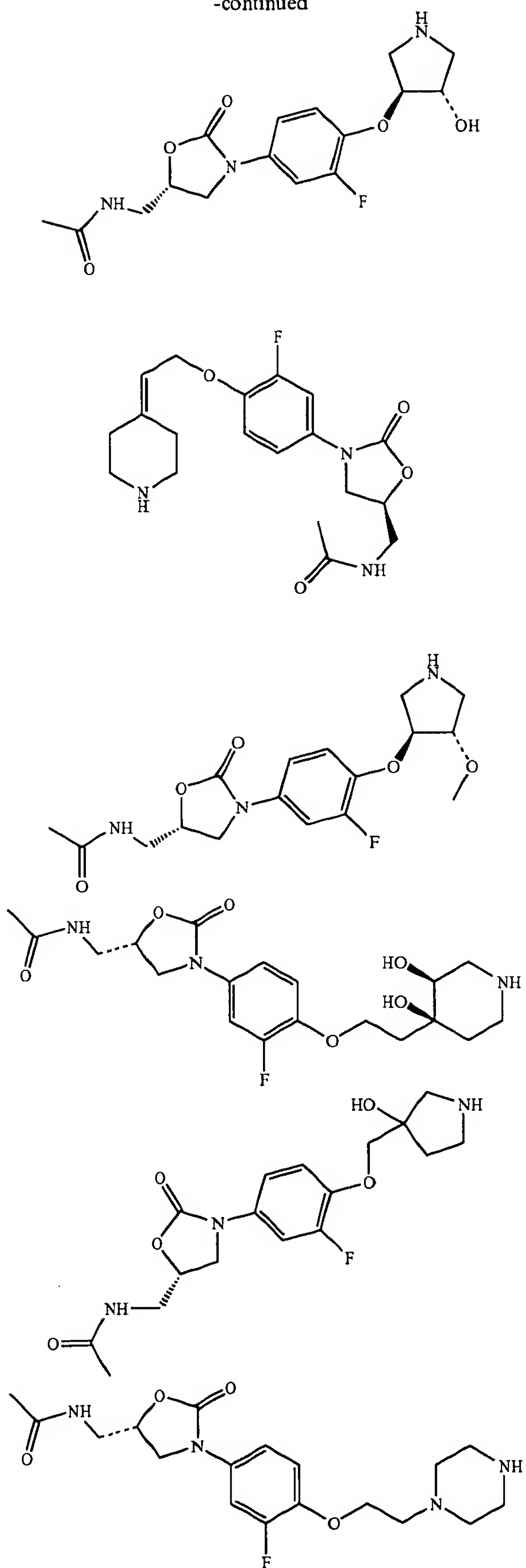
-continued





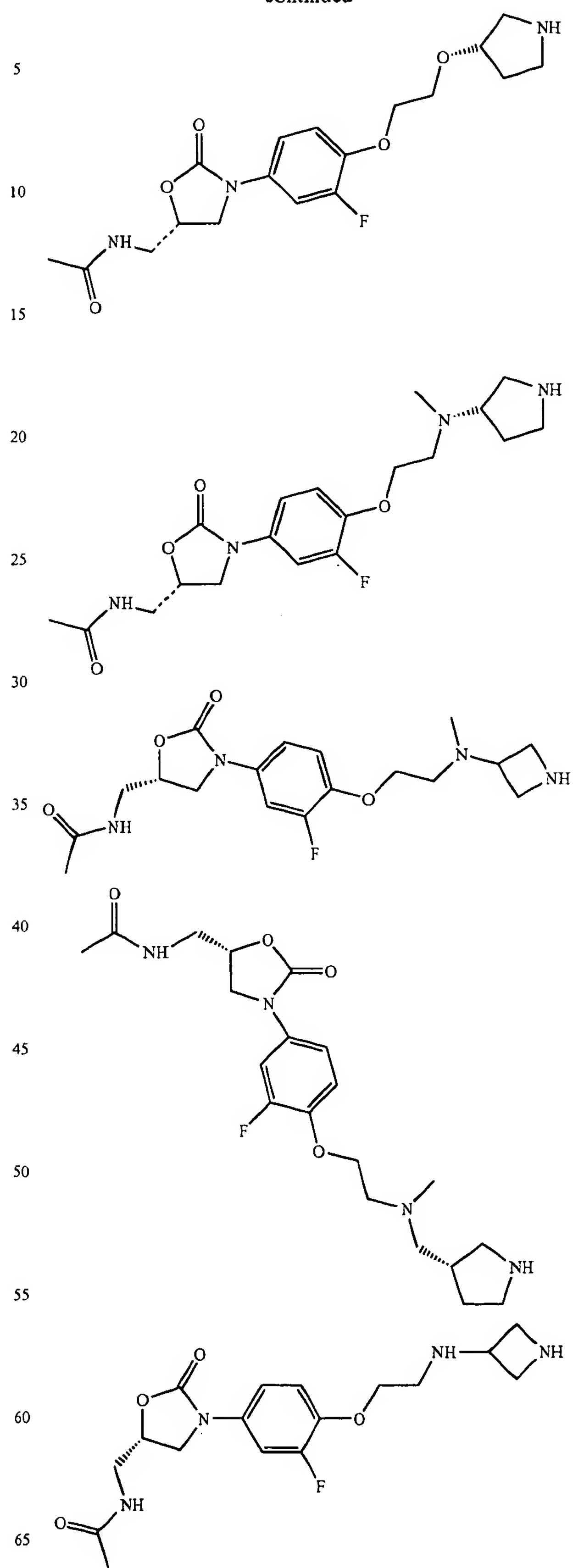
23

-continued



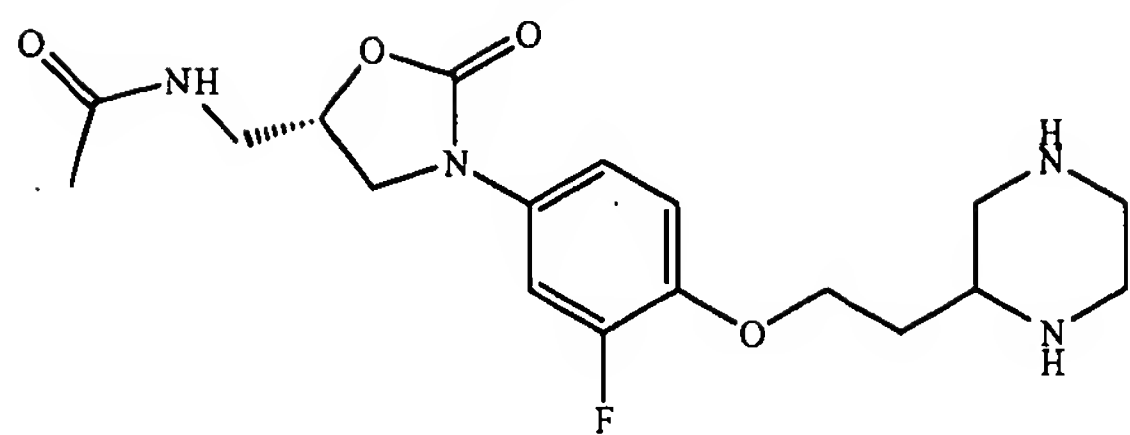
24

-continued



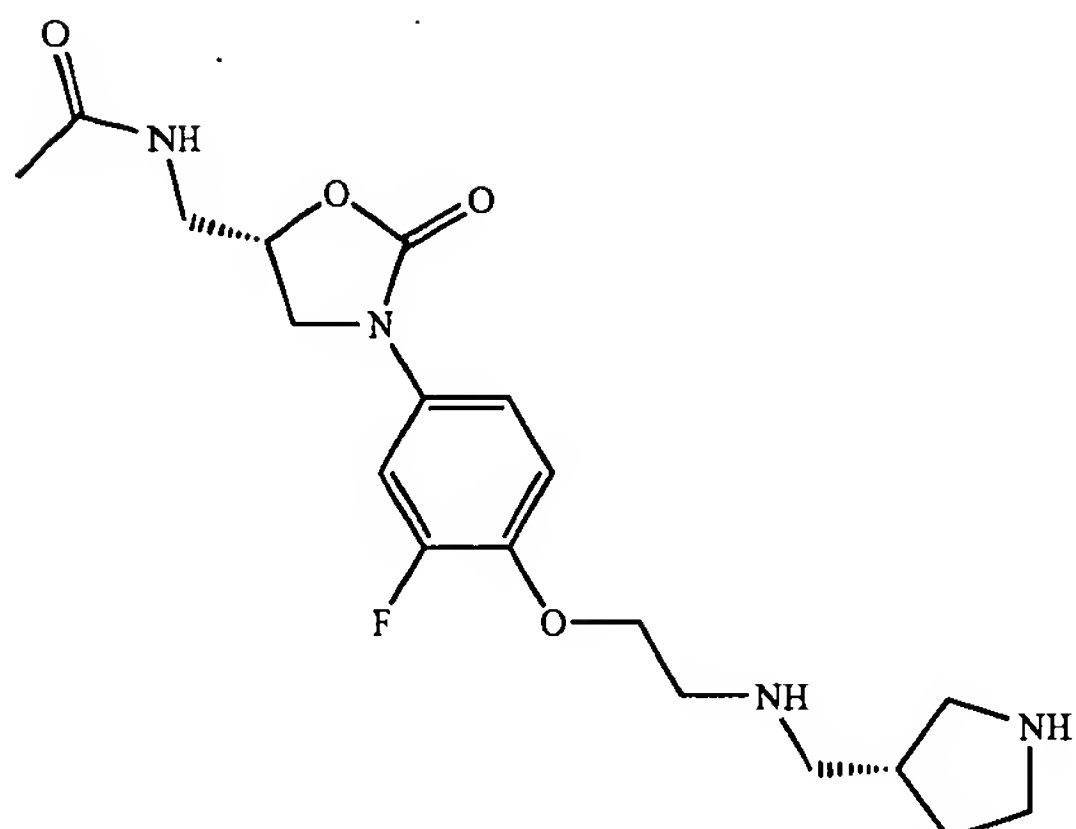
25

-continued

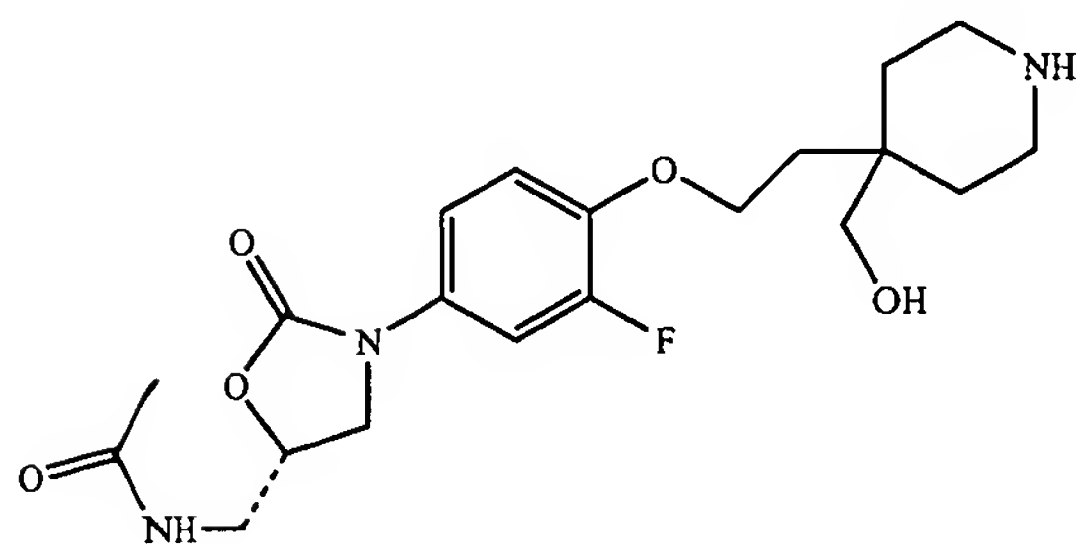


5

10

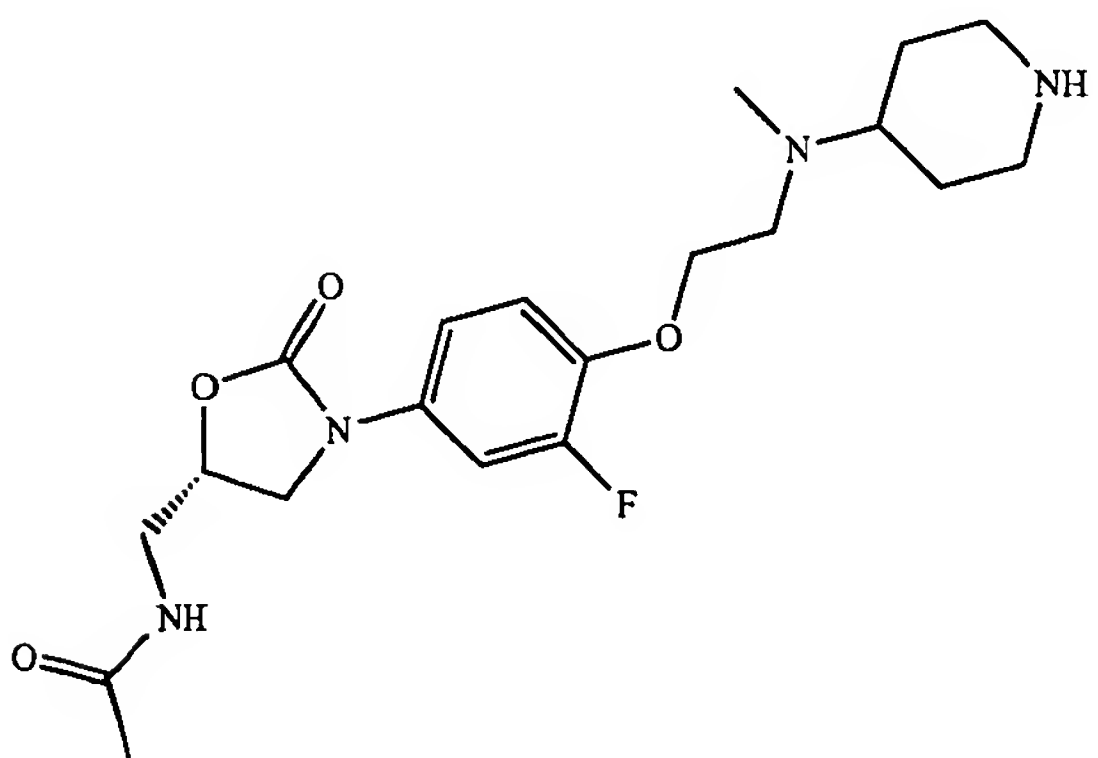


15



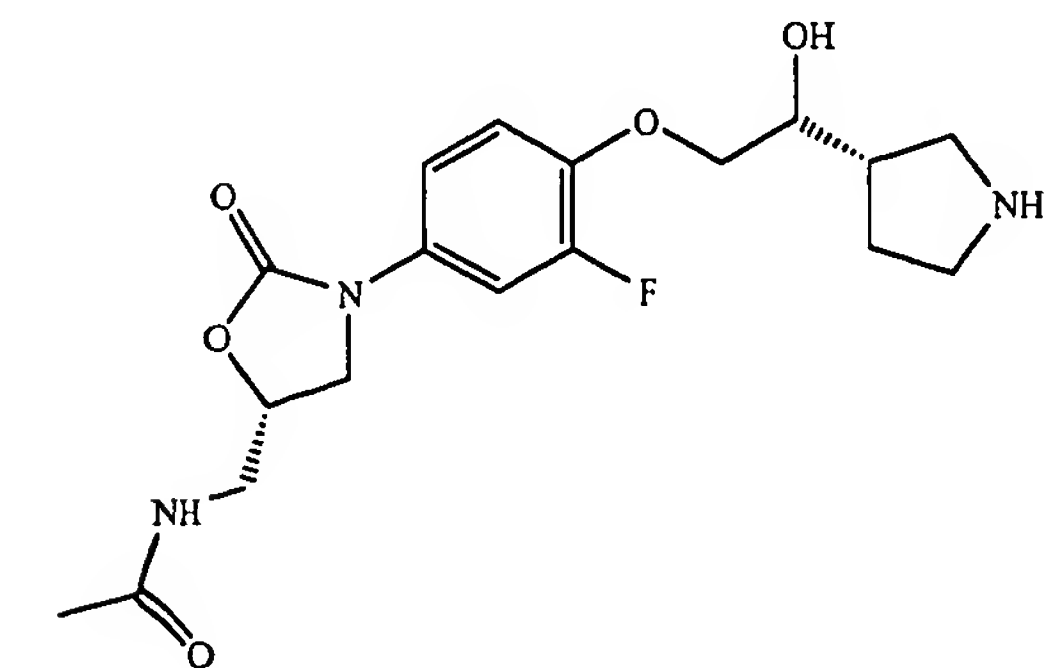
30

35



40

45



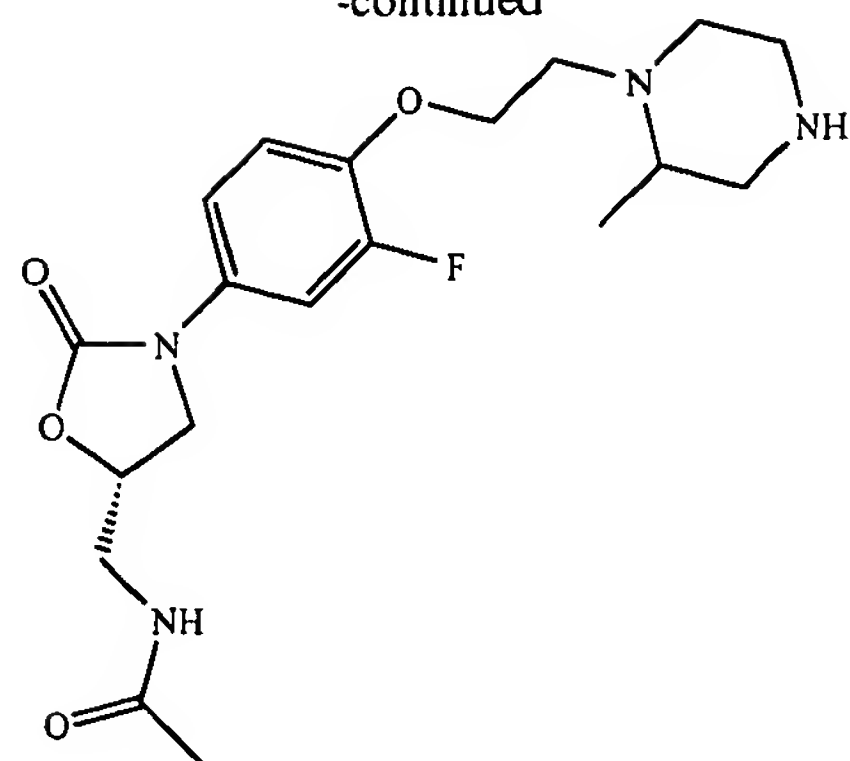
55

60

65

26

-continued



5

10

15

20

25

30

35

40

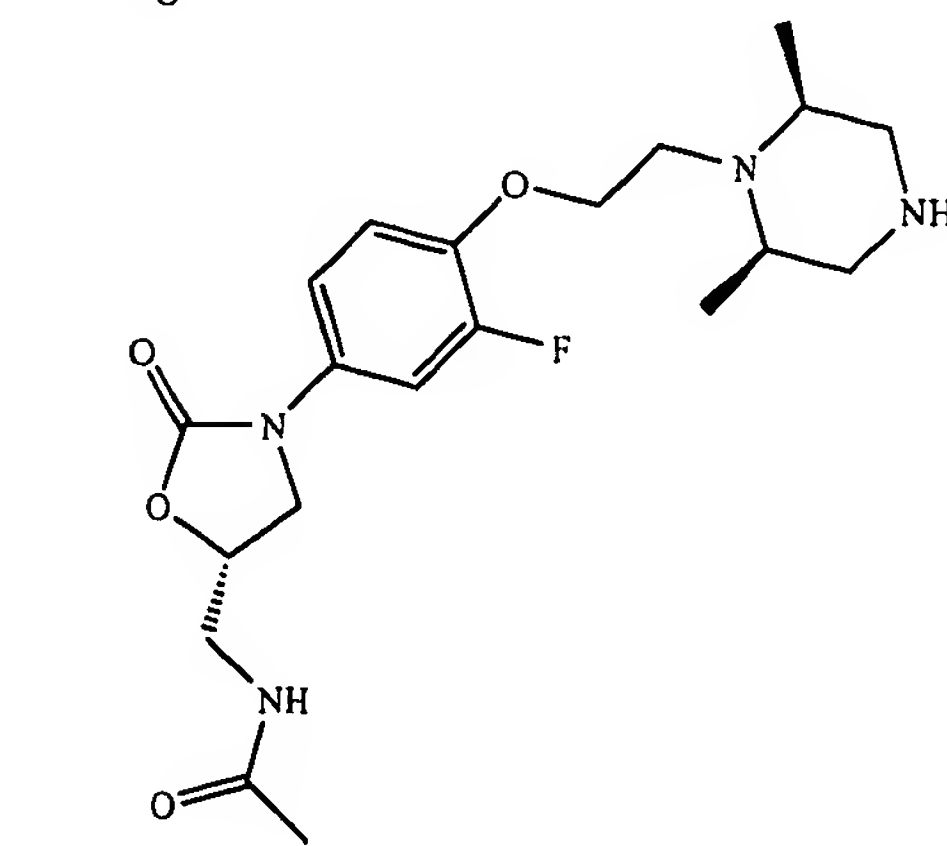
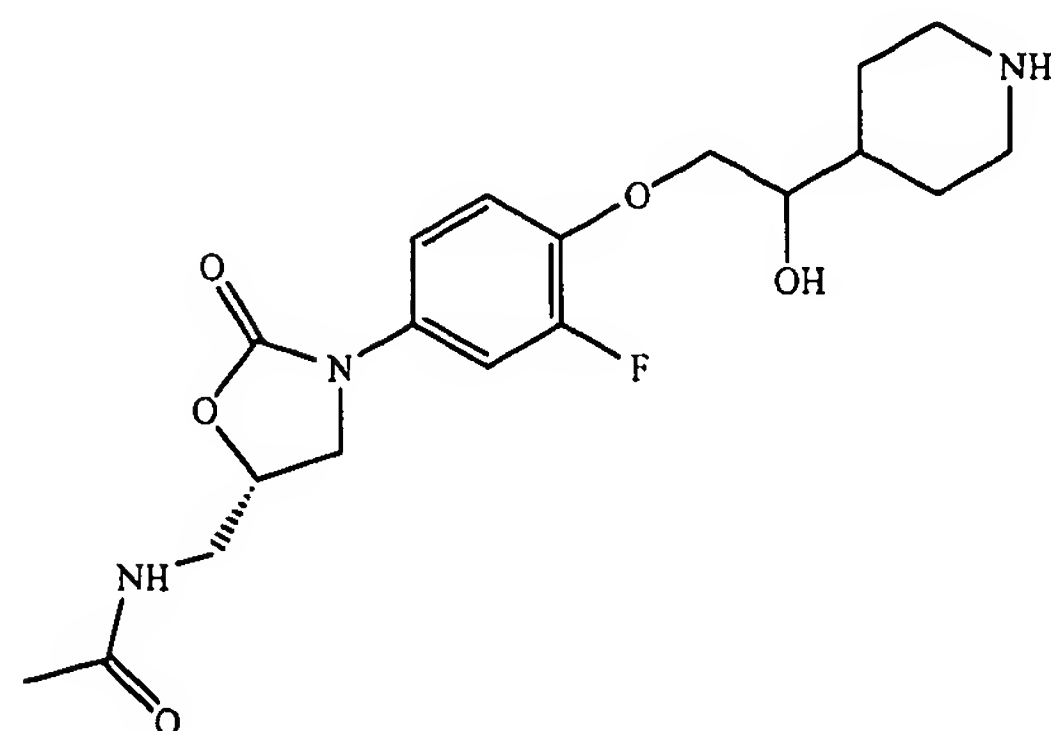
45

50

55

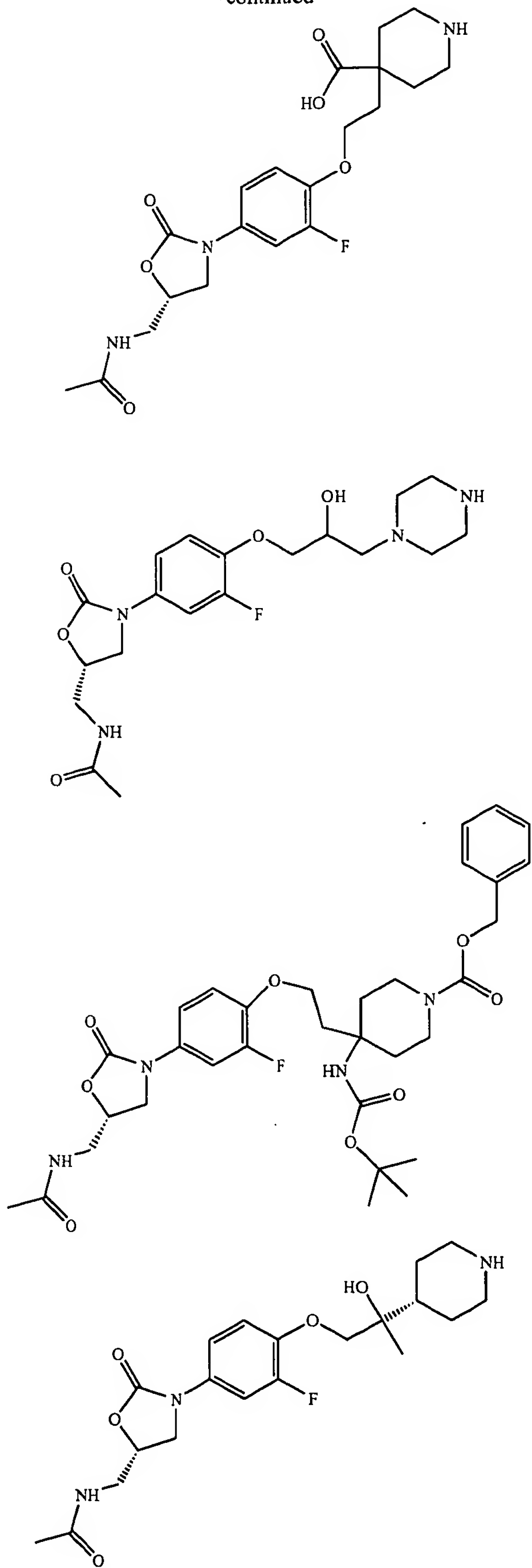
60

65



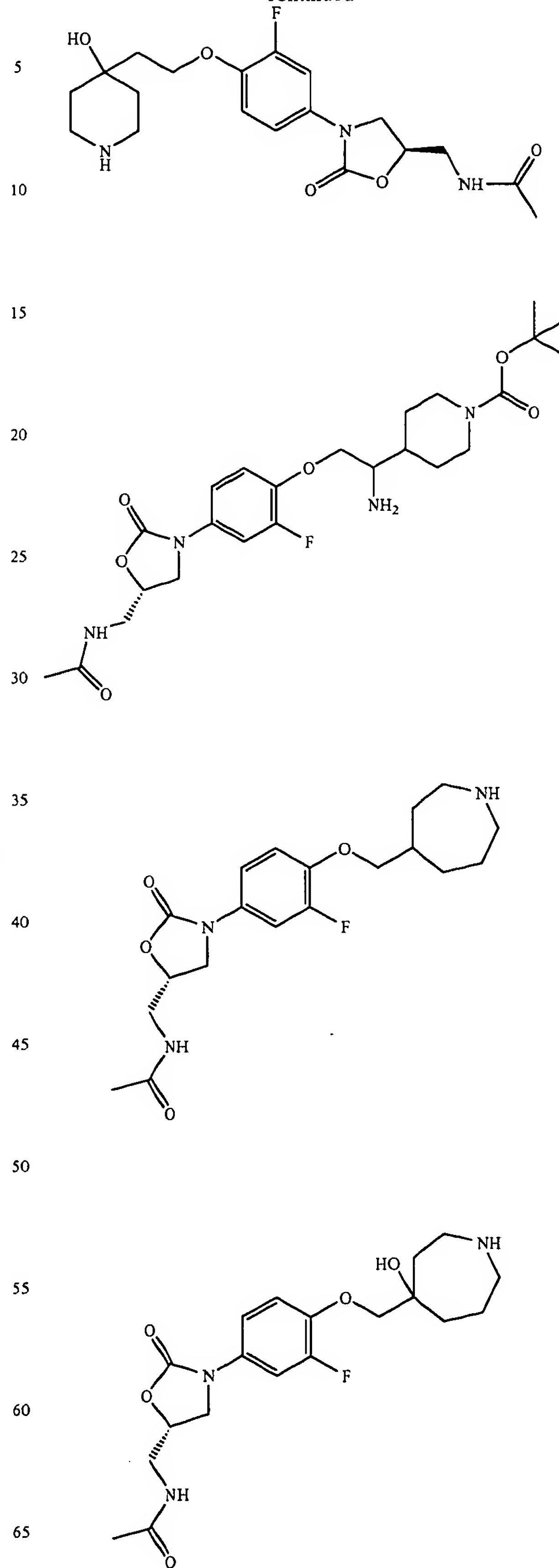
27

-continued



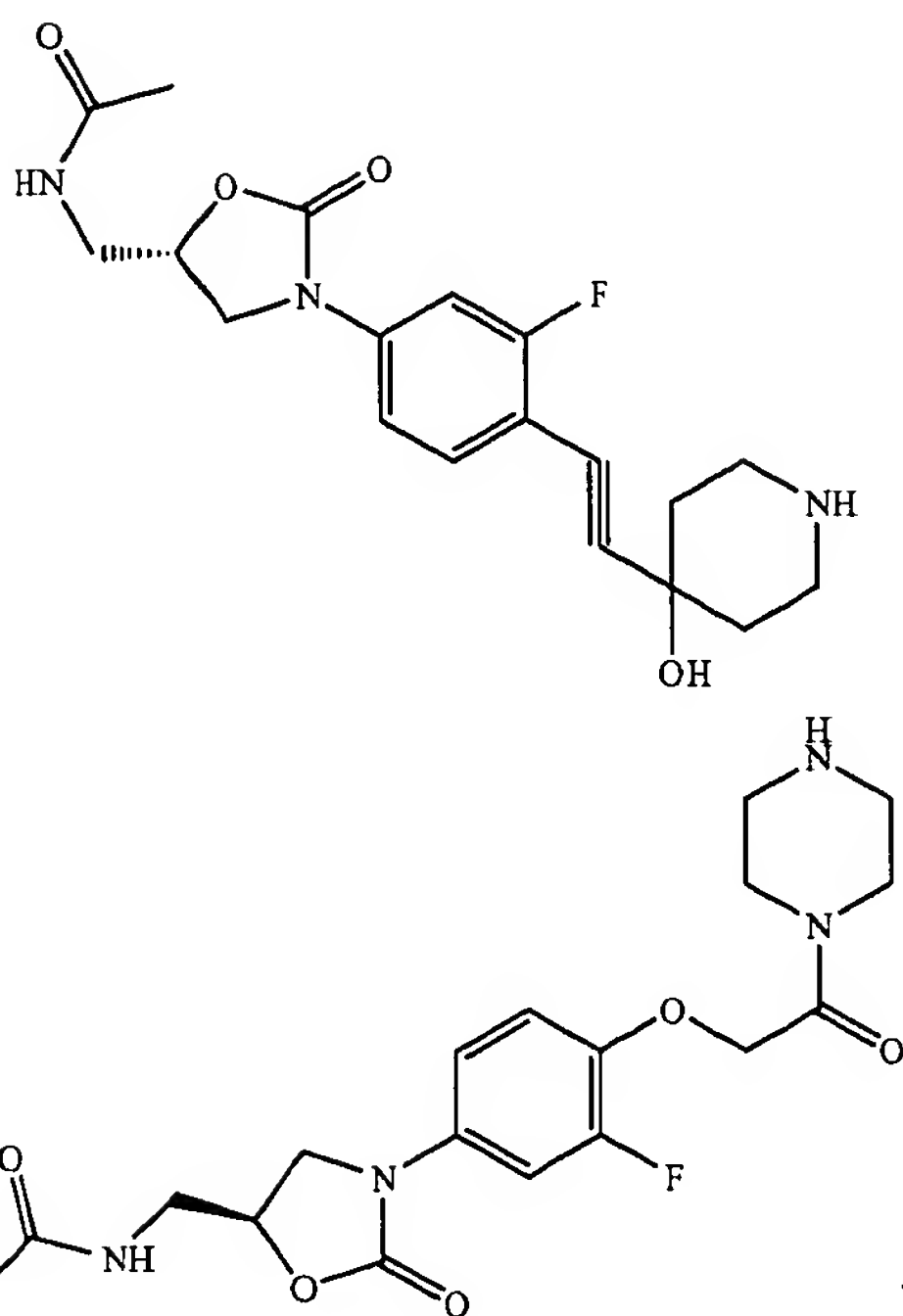
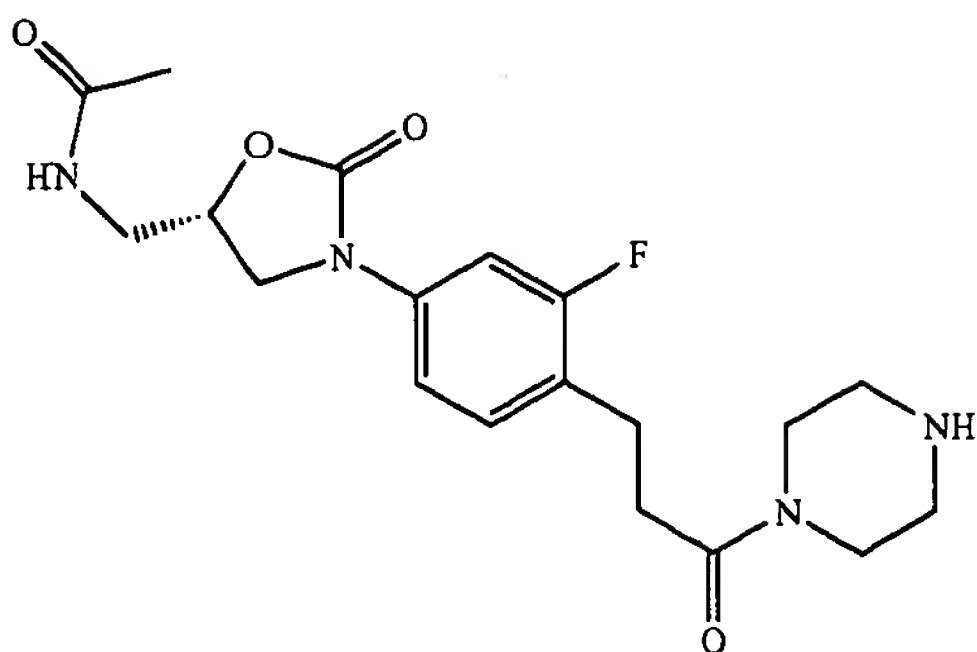
28

-continued



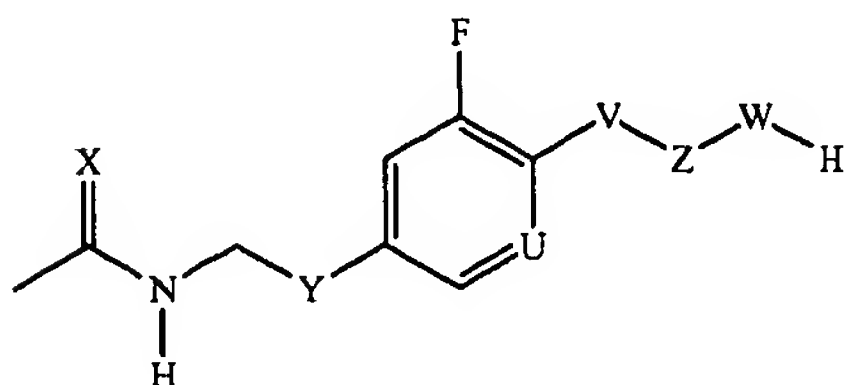
29

-continued



The invention claimed is:

1. A compound of formula (ZP)



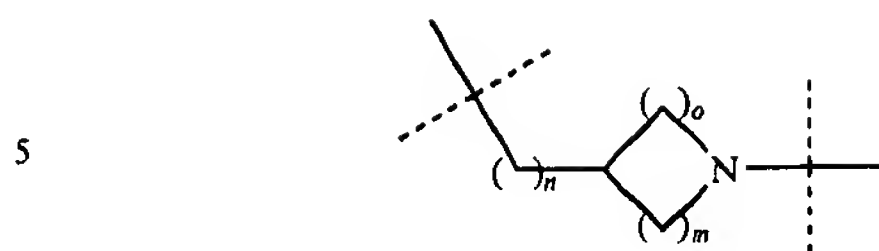
wherein

U is a OH group;

V is an oxygen atom;

Z-W together are a group of formula:

30



wherein n is 1 or 2, m is 1 or 2 and o is 1 or 2, wherein that group may optionally be substituted by an OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H or a heteroalkyl group carrying at least one OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> or COOH group;

X is an oxygen atom; and

Y is:

15

20

25

2. A compound of formula (ZP)

(ZP)

30

35

wherein

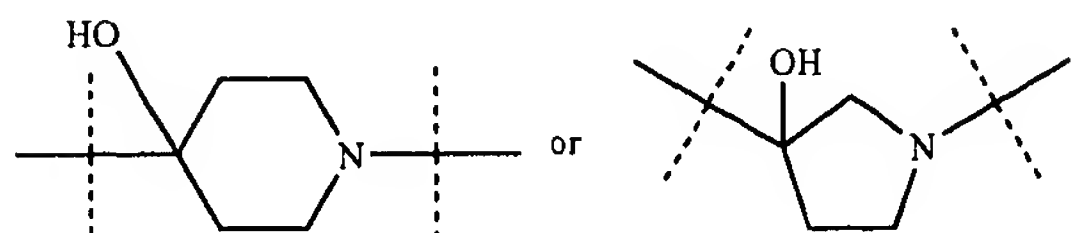
U is a OH group;

V is an oxygen atom;

W has the following structure:

40

45



50

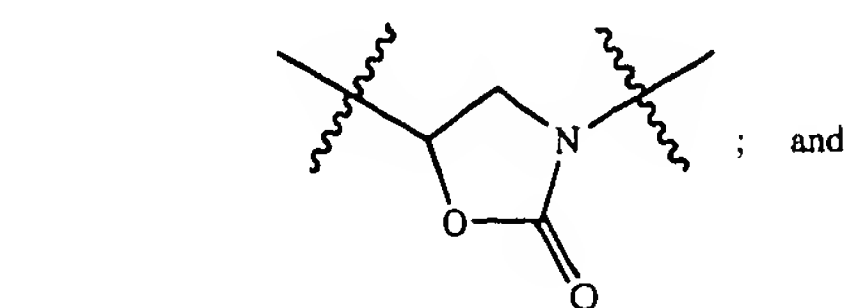
X is an oxygen atom;

Y is:

(ZP)

55

60



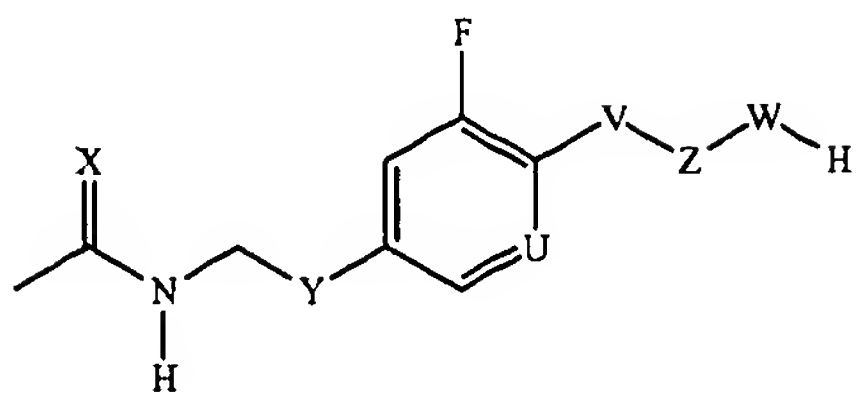
Z is an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene, heteroalkylene or heteroaralkylene group.

3. A compound according to claim 2, wherein Z is a C<sub>1-4</sub> alkylene group.

4. A compound according to claim 2, wherein Z is a CH<sub>2</sub> or a CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group.

31

5. A compound of formula (ZP)



wherein

U is a OH group;

V is an oxygen atom;

W is a heterocycloalkylene group containing a ring having 4, 5, 6 or 7 ring atoms, wherein said heterocycloalkylene group is substituted by an OH group and wherein said heterocycloalkylene group is optionally further substituted;

32

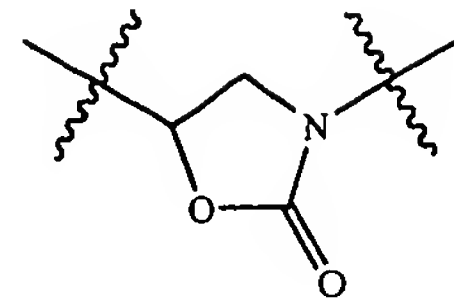
X is an oxygen atom;

Y is:

(ZP)

5

10



Z is an optionally substituted alkylene, alkenylene, alkynylene, heteroalkylene or heteroaralkylene group.

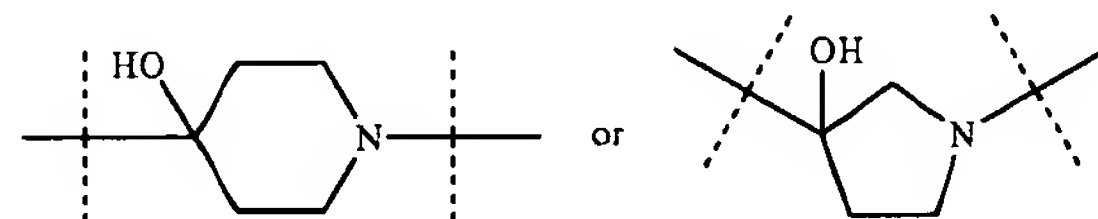
6. A compound according to claim 5, wherein Z is a C<sub>1-4</sub> alkylene group.

7. A compound according to claim 5, wherein Z is a CH<sub>2</sub> or a CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group.

8. A compound according to claim 5, wherein W has the following structure:

20

25



\* \* \* \* \*